

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Nutrição Entérica Exclusiva na indução da remissão da Doença de Crohn em Idade
Pediátrica – estudo observacional**

Bruna Filipa Ferreira da Silva

Orientadora: Professora Doutora Ana Isabel Lopes

**Dissertação original elaborada para obtenção do grau de
Mestre em Nutrição Clínica**

Lisboa, 2021

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Nutrição Entérica Exclusiva na indução da remissão da Doença de Crohn em Idade
Pediátrica – estudo observacional**

Bruna Filipa Ferreira da Silva

Orientadora: Professora Doutora Ana Isabel Lopes

**Dissertação original elaborada para obtenção do grau de
Mestre em Nutrição Clínica**

Lisboa, 2021

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 21 de Setembro de 2021.

Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Isabel Lopes por me ter autorizado, orientado nos planos clínico e científico e proporcionado as condições para o desenvolvimento deste trabalho, demonstrando-se sempre disponível para ajudar.

À Dra. Inês Asseiceira que deu um contributo fundamental, desde ajuda na recolha dos dados a orientações científicas para a concretização desta dissertação, mostrando-se sempre disponível para ajudar em todos os momentos.

À Professora Doutora Elisabete Carolino pela incansável disponibilidade ao apoio estatístico e de tratamento dos dados. Sem ela esta dissertação não seria possível.

À Doutora Helena Loreto, que amavelmente me disponibilizou espaços para poder realizar a recolha de dados na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria.

A toda a minha família que é quem me dá todo o apoio em todos os momentos e não só permitiu que a realização deste mestrado tenha sido possível, mas também esteve sempre disponível nos momentos menos positivos e mais exigentes que o mesmo requereu.

À minha tia Cristina, que partiu no início deste ano, e teve um papel essencial na minha vida escolar desde sempre e me ensinou a não baixar os braços nas ocasiões mais difíceis.

Aos meus amigos que animam os meus dias e fazem com que tudo seja mais simples, mas também que não viram as costas aos momentos mais delicados.

Aos meus colegas de Mestrado que embarcaram comigo nesta “aventura académica” e estiveram sempre presentes, de uma maneira ou de outra, nestes últimos anos.

A todos, um muito obrigada!

Resumo

Introdução: Em idade pediátrica, o diagnóstico da Doença de Crohn (DC) pode ser um desafio, sendo a desnutrição e o atraso no crescimento complicações major associadas. Por esse motivo, a intervenção nutricional deverá ser considerada parte integrante do tratamento da DC e a restauração do estado nutricional como objetivo integrante do plano de intervenção terapêutica. A Nutrição Entérica Exclusiva (NEE) constitui atualmente a primeira linha de tratamento para a indução da remissão da DC luminal, ligeira a moderada, em idade pediátrica. Apresenta um excelente perfil de custo-benefício, com uma taxa de remissão, para os grupos a que se destina, entre 70 a 85% e benefícios adicionais no que respeita à cicatrização da mucosa, à restauração da densidade mineral óssea e à melhoria do crescimento e do estado nutricional, estando também associada à melhoria da qualidade de vida.

Objetivos: O principal objetivo deste estudo é avaliar preliminarmente a contribuição da NEE na indução da remissão da apresentação inaugural da DC ligeira a moderada em crianças e adolescentes. Em simultâneo, pretende-se, ainda, caracterizar a NEE no que respeita à via de administração, composição e eventuais efeitos adversos e avaliar o impacto desta modalidade de intervenção terapêutica no estado clínico e nutricional dos doentes ao longo de quatro momentos específicos: ao diagnóstico, 2 semanas após o diagnóstico, no fim da terapêutica com NEE e 1 ano após o seguimento. De forma secundária é pretendido comparar o impacto da NEE com as modalidades terapêuticas alternativas utilizadas quando esta não foi finalizada no tempo preconizado, por ausência de adesão ou de resposta.

Metodologia: Estudo observacional e retrospectivo, no qual foram recolhidos dados de 21 crianças e adolescentes com diagnóstico inaugural de DC, admitidos consecutivamente na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica no Hospital de Santa Maria (HSM), entre Janeiro de 2014 e Junho de 2019. Foram incluídos todos os doentes tratados com NEE como terapêutica de primeira linha, não só com doença ligeira a moderada, mas também com doença grave. Nos quatro momentos foram avaliadas a evolução clínica e nutricional dos doentes, através de dados como a altura, o peso e o índice de massa corporal (IMC), e respetivos z-scores e os parâmetros laboratoriais (hemoglobina, calprotectina fecal, Proteína C Reativa - PCR e Velocidade de Sedimentação Eritrocitária - VS). Ao fim de 1 ano após a intervenção com NEE, foi também observada a ocorrência de recaídas, a duração da remissão e a necessidade de terapêuticas complementares.

Resultados: Dos 21 doentes que iniciaram NEE, 2 não aderiram à terapêutica e foram excluídos, resultando uma amostra final de 19 doentes, com uma mediana de 14,2 anos (8,6-17,9), sendo 52,6% do género masculino. A localização ileocólica foi a mais comum (47,4%) e o comportamento inflamatório destacou-se dos restantes, estando presente em 78,9% dos doentes. A maioria (52,6%) apresentou doença ligeira ao diagnóstico. Nenhum doente apresentou atraso de crescimento. A mediana de Z-score do IMC ao diagnóstico foi de -0,74 SDS (-3,18-0,88), verificando-se a presença de desnutrição em 21% dos doentes. O tempo médio desde os primeiros sintomas até ao diagnóstico foi de $154,8 \pm 127,9$ dias. Todos os pacientes receberam a NEE por via oral. A ingestão energética média foi de 46 ± 11 Kcal/Kg, o que correspondeu em média a, aproximadamente, 88,3% das necessidades energéticas diárias calculadas. No que respeita à ingestão de macronutrientes, verificou-se uma ingestão média de proteína de $1,7 \pm 0,4$ g/kg, de hidratos de carbono (HC) de $5,7 \pm 1,3$ g/kg e de gordura de $1,8 \pm 0,4$ g/kg. Apesar de a ingestão energética se situar abaixo das recomendações, não houve uma correlação significativa com o Z-score do Índice de Massa Corporal (IMC) no final do tratamento ($r_s=0,093$, $p=0,721$). Dos 19 doentes que prosseguiram com a NEE, 2 não responderam à terapêutica e iniciaram terapêuticas alternativas após 2 semanas. Os restantes 17 concluíram as 6-8 semanas de tratamento, sendo que 16 (94,1%) alcançaram remissão completa e apenas 1 alcançou remissão parcial, verificando-se, neste momento, uma redução significativa da VS ($p=0,001$), da PCR ($p=0,001$) e do *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) ($p < 0,001$) e um aumento significativo do Z-score do IMC ($p=0,022$). Também se verificou uma redução da calprotectina fecal, porém esta não foi significativa. Ao fim de 1 ano de tratamento, todos os parâmetros tinham melhorado significativamente com a exceção da PCR. No primeiro ano após a NEE 41,2% doentes recaíram.

Discussão: Com base nos resultados preliminares do presente estudo, verificou-se que a NEE foi efetiva na indução da remissão da DC em idade pediátrica e na melhoria do estado nutricional comprometido ao diagnóstico, bem como de todos os marcadores inflamatórios, estando em concordância com a evidência pediátrica atual. Salienta-se ainda a excelente tolerância, adesão e ausência de efeitos adversos, reforçando a relevância crescente desta modalidade de intervenção na DC pediátrica.

Palavras-Chave: Doença de Crohn; Nutrição Entérica Exclusiva; Fórmula Polimérica; Pediatria

Abstract

Introduction: Diagnosis of paediatric Crohn's disease (CD) can be challenging, with malnutrition and growth retardation being major related complications. Therefore, nutritional intervention must be considered as an integral part of CD's treatment and nutritional status restoration as an integral goal of the therapeutic intervention plan. Exclusive Enteral Nutrition (EEN) is currently the primary treatment for inducing remission in mild to moderate paediatric luminal CD. It presents an excellent cost-effective profile, with a remission rate, for the target groups, between 70 and 85% and have additional benefits regarding mucosal healing, restoration of bone mass density and improvement of growth and nutritional status, being also associated with better quality of life.

Objective: The primary goal of this study is evaluate preliminarily the contribution of EEN in inducing remission of mild to moderate CD in children and adolescents. Simultaneously, it's intended characterize the rout of administration, composition and possible side effects of EEN, as well as assess the impact of this type of therapeutic intervention on clinical and nutritional status of patients over four specific moments: at diagnosis, two weeks after diagnosis, at the end of EEN and one year after EEN. Secundarily, it's intended compare the impact of EEN with other alternative therapeutic interventions used, when EEN has not been completed within recommended time, because of absence of adhesion or response.

Methodology: Observational and retrospective study, in which were collected data from 21 children and adolescents newly diagnosed with DC, consecutively admitted in Paediatric Gastroenterology Unit, at Hospital de Santa Maria (HSM), between January 2014 and June 2019. Were included all patients treated with EEN as first line therapy, not only with mild to moderate disease, but also with severe disease. In the four moments were evaluated the clinical and nutritional evolution of the patients, through data like height, weight and body mass index (BMI), and the respective Z-scores and laboratory parameters (haemoglobin, faecal calprotectin, C-Reactive Protein – CRP and erythrocyte sedimentation rate - ESR). One year after the intervention with EEN, was also observed the occurrence of relapse, the duration of remission and the need for complementary therapies.

Results: Of the 21 patients who started EEN, two didn't adhered to therapeutic intervention and were excluded, resulting in a final sample of 19 patients, with a median age of 14,2 (8,6-

17,9), being 52,6% male. Ileocolic location was the most common (47,6%) and inflammatory behaviour highlighted from the others, being present in 78,9% of the patients. The majority (52,6%) presented mild disease at diagnosis. No patient presented growth retardation. The median BMI Z-score at diagnosis was -0,74 SDS (-3,18-0,88), showing for the presence of 21% of patients malnourished. The mean time since the first symptoms until the diagnosis was $154,8 \pm 127,9$ days. All patients received EEN orally. Energy intake was about 46 ± 11 Kcal/Kg, which correspond, in mean, to 88,3% of their daily energy requirements. Regarding macronutrients intake, it was observed a mean intake of protein of $1,7 \pm 0,4$ g/kg, of carbohydrates (CH) of $5,7 \pm 1,3$ g/kg and of fat of $1,8 \pm 0,4$ g/kg. Although this number is below the recommendations, there wasn't a correlation between energy intake and Body Mass Index (BMI) Z-score at the end of the treatment ($r_s=0,093$, $p=0,721$). Of the 19 patients who proceed with EEN, 2 didn't respond to therapeutic intervention and initiated alternative interventions after 2 weeks. The rest concluded the 6 to 8 weeks of treatment. 16 (94,1%) achieved complete remission and only 1 achieved partial remission, showing, in this moment, a significative reduction of ESR ($p=0,001$), CRP ($p=0,001$) and *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) ($p < 0,001$) and a significative increase of BMI Z-score ($p=0,022$). There was also a reduction of faecal calprotectin values, although not statistically significative. One year after the treatment, all parameters have improved significantly, with exception of CRP. In the first year after EEN, 41,2% of the patients relapsed.

Discussion: Based on preliminary results of this study, was observed that EEN was effective in inducing remission of paediatric CD and in improving the compromised nutritional status at diagnose, as well as all inflammatory markers, being in accordance current paediatric literature. It's important to highlight the excellent tolerance, adhesion, and absence of side effects, reinforce the growing relevance of this intervention on paediatric CD.

Keywords: Crohn's disease; Exclusive Enteral Nutrition; Polymeric Formula; Paediatric

Índice

1. Introdução	1
1.1 Doença de Crohn	1
1.1.1 Patogénese da Doença de Crohn	1
1.1.2 Diagnóstico e Fenótipo da Doença de Crohn	3
1.1.3 Desnutrição e Atraso no crescimento	5
1.1.4 Objetivos de Tratamento da Doença de Crohn.....	7
1.2 Nutrição Entérica Exclusiva	7
1.2.1 Mecanismo de ação.....	9
1.2.2 Protocolo de Administração	9
2. Objetivos	11
2.1 Objetivo Geral	11
2.2 Objetivos Específico	11
2.3 Objetivo Secundário	11
3. Materiais e Métodos	12
3.1 Natureza da amostra e População de Estudo	12
3.1.1 Critérios de Inclusão	12
3.1.2 Critérios de Exclusão	12
3.2 Recolha de Dados	12
3.3 Valores de Referência dos parâmetros bioquímicos	13
3.4 Necessidades Energéticas e Nutricionais	14
3.5 Análise Estatística	14
4. Resultados	16
4.1 Caracterização da amostra ao diagnóstico	16
4.2 Caracterização da NEE	18
4.3 Evolução dos parâmetros clínicos e bioquímicos.....	20
4.4 Duração da Remissão e Recaídas ao fim de 1 ano	24
4.5 Terapêutica Farmacológica e Nutricional	24
4.6 Diferenças entre os pacientes com NEE e terapêuticas alternativas	25
5. Discussão.....	28
6. Comentário Final	40
7. Referências Bibliográficas	41
8. Anexos	48

8.1 Anexo I. Dados Clínicos dos pacientes ao diagnóstico	49
8.2 Anexo II. Valores séricos dos parâmetros bioquímicos ao diagnóstico	50
8.3 Anexo III. Diferenças dos parâmetros antropométricos entre pacientes do sexo feminino e masculino nos quatro momentos de avaliação	51

Índice de Tabelas

Tabela 1. Caracterização da ingestão nutricional.....	19
Tabela 2. Diferenças da ingestão energética e nutricional entre rapazes e raparigas durante a NEE.....	20
Tabela 3. Parâmetros clínicos e bioquímicos ao longo dos 4 momentos de avaliação (evolução face aos valores do diagnóstico).....	22

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Terapêutica Farmacológica após as 6-8 semanas de NEE e após 1 ano de terapêutica com NEE.....	24
Gráfico 2. Suplementação Nutricional após as 6-8 semanas de NEE e após 1 ano de terapêutica com NEE	25

Índice de Figuras

Figura 1. Fluxograma do recrutamento e sequência do protocolo de intervenção ao longo do estudo	17
Figura 2. Evolução do Z-score do IMC ao longo dos quatro momentos de avaliação	21
Figura 3. Evolução do Z-score da altura para a idade ao longo dos quatro momentos de avaliação.....	23
Figura 4. Comparação dos parâmetros bioquímicos entre os pacientes que terminaram a terapêutica com NEE (n=17) e os que utilizaram terapêuticas de indução da remissão alternativas (n=4).....	26
Figura 5. Comparação do Z-score de IMC entre os pacientes que terminaram a terapêutica com NEE (n=17) e os que utilizaram terapêuticas de indução da remissão alternativas (n=4).	27

Lista de Abreviaturas

CDAI - *Crohn's Disease Activity Index*

CU - Colite Ulcerosa

DC - Doença de Crohn (DC)

DII - Doença Inflamatória Intestinal

DP – Desvio Padrão

ECCO - Organização Europeia para o Crohn e a Colite

ESPGHAN - Sociedade Europeia para a Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição na Pediatria

GER – Gasto Energético de Repouso

GET – Gasto Energético Total

HC – Hidratos de Carbono

HF – História Familiar

HSM - Hospital de Santa Maria

IgF-1 - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1

IL-1 - Interleucina 1

IL-6 - Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corporal

NASPGHAN - Sociedade Norte Americana para a Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição na Pediatria

NEE – Nutrição Entérica Exclusiva

NEP – Nutrição Entérica Parcial

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAL – “*Physical Activity Level*”

PCDAI - *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*

PCR – Proteína C Reativa

SNG – Sonda Nasogástrica

TGF- β 1 - *Transforming Growth Factor β*

TGI - Trato Gastrointestinal

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

TNF- γ - Fator de Necrose Tumoral gama

UGNP - Unidade de Gastroenterologia Pediátrica

VET - Valor Energético Total

VS – Velocidade de Sedimentação Eritrocitária

1. Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII), incluindo a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a Colite Não Classificada, é uma entidade clínica de etiologia ainda insuficientemente elucidada, que origina inflamação crónica do Trato Gastrointestinal (TGI) (1)(2). Caracteriza-se por inflamação crónica e progressiva do TGI, com cursos intercalados de remissão e recidiva (3)(4).

Na última década, a DII emergiu como um desafio de saúde pública em todo o mundo (1), e, apesar de ser tradicionalmente considerada uma doença dos países ocidentalizados, a sua epidemiologia está a alterar-se globalmente desde o início do século XXI (1)(5). Em Portugal, os dados estatísticos epidemiológicos de DII são escassos, tendo sido um dos estudos mais representativos publicado em 2010, por Azevedo LF et al. (6), reportando um aumento da prevalência de DII, em Portugal, entre 2003 e 2007 de 86/100 000 habitantes para 146/100 000 habitantes, respetivamente, consistente em todos os distritos do país. No que respeita à DC especificamente, verificou-se um aumento de 43/100 000 em 2003 para 73/100 000 em 2007. A incidência e prevalência da DC em idade pediátrica não é uma exceção desta tendência, tendo também sofrido aumentos significativos em todo o mundo (2)(3). Atualmente, estima-se que aproximadamente 10 a 25% de todos os casos de DC são diagnosticados antes dos 18 anos, sobretudo durante o período da infância tardia e da adolescência (1)(7)(8).

1.1. Doença de Crohn

A DC foi reconhecida pela primeira vez em 1932 (1). É uma doença inflamatória crónica da mucosa gastrointestinal recidivante e transmural que pode afetar todo o TGI, de forma descontínua e assimétrica, desde a boca até ao ânus. (3)(9)(10). Assim, todos os segmentos do TGI podem ser afetados, sendo os mais comuns o íleo terminal e o cólon. É também progressiva, originando danos e disfunção intestinal (10).

1.1.1. Patogénese da Doença de Crohn

A patogénese da DC é considerada multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos, fatores ambientais e o microbiota intestinal, originando uma resposta imunológica anormal e exagerada e compromisso da barreira epitelial, com subsequente destruição de tecidos (5)(10). Esta resposta imunitária caracteriza-se, então, pelo aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias em conjunto com uma redução de mediadores anti-inflamatórios, que originam processos inflamatórios contínuos (5), e promovem um aumento da

permeabilidade da barreira do epitélio intestinal, permitindo a translocação de bactérias e moléculas com potencial pró-inflamatório (10)(11).

Fatores Genéticos: Cerca de 12% dos pacientes com DC têm história familiar (HF) de DC (12). Foram identificados mais de 200 alelos associados à DII, dos quais 37 são específicos para a DC (10)(13). Estes desempenham um papel importante na integridade da barreira da mucosa e na homeostasia imunitária. Assim, pensa-se que esta predisposição genética subjacente possa originar uma resposta imunitária desregulada a bactérias intestinais comensais, que por sua vez é o gatilho para a inflamação crónica (3)(14). Além de proporcionarem potenciais explicações sobre a patogénese da doença, o conhecimento de polimorfismos genéticos, pode explicar as variações observadas na localização da doença, comportamento, severidade e resposta às diversas terapêuticas, ajudando a alcançar uma classificação fenotípica precisa, que preveja o tipo e evolução da doença (15). Contudo, apenas 13,1% da hereditariedade da doença é explicada pela variação genética, realçando a importância de fatores epigenéticos e a sua relação com fatores ambientais não genéticos no desenvolvimento da doença (3)(10).

Fatores ambientais: Além da componente genética, também os fatores ambientais desempenham um potencial papel na patogénese da DC, através da sua possível influência na função da barreira epitelial e na diversidade do microbiota intestinal (3)(16). Estes fatores têm ganho relevo devido ao aumento das taxas de incidência da DC em grupos étnicos e regiões outrora com baixa incidência (16)(17). Estes fatores estão, sobretudo, relacionados com o estilo de vida, onde vários fatores contribuem para um maior risco de desenvolvimento da doença. O tabagismo destaca-se por ser o fator ambiental mais bem estudado, estando associado a um risco duas vezes superior para o desenvolvimento da DC (10), mas também a exposição a determinados medicamentos como antibióticos, contraceptivos orais, aspirinas e anti-inflamatórios não esteroides, podem estar potencialmente associados com um risco aumentado de DC (10). Do ponto de vista alimentar, a dieta ocidentalizada, que se caracteriza pela redução da ingestão de fibra dietética e o aumento da ingestão de gordura saturada, açúcar e alimentos processados também poderá estar associada ao aumento do risco de desenvolvimento de DC (2)(10)(16)(18). Contudo, nenhum componente dietético isolado foi considerado como causa principal para desencadear o desenvolvimento da DC (19).

Microbiota Intestinal: Tem havido uma explosão de interesse sobre o papel do microbioma na patogénese da DC ao longo dos últimos 5 anos (11), sendo que o microbiota intestinal

alterado poderá ser, também, um mecanismo patogénico provável para a inflamação da mucosa na DC (20). A disbiose intestinal, ou desequilíbrio bacteriano, na DC tem sido bem documentada na literatura (21), caracterizando-se sobretudo por uma redução de bacteroidetes e firmicutes, e por um aumento em gamaproteobactéria, actinobactéria e de *Escherichia coli* entero-invasiva (19)(22). Considera-se que a disbiose promove um aumento da permeabilidade da barreira do epitélio intestinal, interrompendo a “comunicação” e harmonia entre o hospedeiro e o sistema imunitário, perturbando subsequentemente a homeostase da mucosa intestinal (5). Contudo, os distúrbios exatos no microbiota variam muito entre pacientes e nenhum organismo específico demonstrou ser a causa de DC (3)(10)(11).

Na DC de início em idade pediátrica, a componente genética é a mais dominante e, portanto, a recorrência dentro da família é mais prevalente do que em adultos (14)(23), estando associada a um comportamento mais agressivo (8)(23), com localização mais extensiva e curso mais complicado (3)(8).

1.1.2. Diagnóstico e Fenótipo da Doença de Crohn

Em idade pediátrica, o diagnóstico da DC pode ser um desafio, sobretudo em pacientes com atividade clínica reduzida e/ou sobreposição de sintomas (24), mas também devido à não existência de um único teste diagnóstico definitivo para a DC (9).

Por esse motivo, em 2005, surgiram os Critérios do Porto (25), que são um conjunto de critérios, baseados na evidência, para o diagnóstico da DII e, subsequentemente da DC, em idade pediátrica. Estes definem claramente os subtipos da DII em idade pediátrica e destacam os potenciais desafios, afim de fornecer um diagnóstico, avaliação e prognóstico mais confiáveis, levando a uma intervenção mais individualizada (4). Assim, este diagnóstico resulta da combinação da história do paciente e respetivos sintomas, de exame físico (toxicidade sistémica, desnutrição, desidratação, anemia ou malabsorção) e avaliação adicional com exames complementares laboratoriais (hemograma completo, enzimas hepáticas, albumina, PCR) e/ou a VS e calprotectina fecal (3), exames radiológicos, endoscópicos e histológicos (4)(10).

A sintomatologia da DC em idade pediátrica caracteriza-se por manifestações gastrointestinais e extra gastrointestinais. As primeiras são mais prevalentes e formam a chamada “tríade clássica” de sintomas de DC - dor abdominal, diarreia e perda de peso. Assim, a suspeita clínica de DII aumenta quando a criança ou adolescente apresenta estes sintomas de

forma persistente (≥ 4 semanas) ou de forma recorrente (≥ 2 episódios em 6 meses) (25). Contudo, a apresentação clínica depende largamente da localização e comportamento da doença e severidade da inflamação (9)(10), o que pode originar sintomas heterogêneos e vagos, contribuindo, muitas vezes, para um atraso considerável no diagnóstico (10)(26), que, por sua vez, pode, não só, reduzir a qualidade de vida dos pacientes, mas também ter um impacto clínico adverso, pois o sucesso do tratamento é maior quando a doença é detetada precocemente (24). Exemplos destes são desnutrição, fadiga, anorexia, anemia, hemorragia retal ou diarreia com sangue e/ou muco (3)(9). Atendendo à faixa etária em questão, este tipo de sintomatologia promove um risco aumentado de perturbações do crescimento linear, atraso no desenvolvimento pubertário e uma pobre saúde óssea (8).

Em idade pediátrica, as manifestações extra gastrointestinais estão presentes em cerca de 20% dos pacientes (27) e podem ser a apresentação inicial da DII (28). As mais comuns são eritema nodoso, granuloma piogénico, uveíte, episclerite, artrite, colangite esclerosante primária, inchaço labial e úlceras aftosas (10)(25).

Após o diagnóstico é estabelecida a atividade, a severidade, a extensão e o comportamento da doença e os pacientes devem receber um fenótipo (10). Para o efeito, foi criada a Classificação de Paris (15), que é a modificação pediátrica da Classificação de Montreal (29), que estabelece definições padronizadas para os fenótipos da DII em idade pediátrica (30). Esta modificação surgiu da necessidade de corresponder a características únicas da DII em idade pediátrica, em particular da DC (15), demonstrando que a doença nesta faixa etária requer uma abordagem diferente. O principal objetivo da classificação do fenótipo da doença é obter um prognóstico, o mais aproximado possível, da evolução da doença (30).

Atendendo à necessidade de avaliar regularmente a atividade DC, foram criadas ferramentas não invasivas para o efeito (31). Nos anos 70, foi então desenvolvido o índice de atividade da DC, com o nome de *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (32), e permaneceu o índice padrão para todas as faixas etárias até abril de 1990, momento em que um conjunto de peritos formulou e validou este índice para a idade pediátrica, originando o *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI). Os dados presentes neste formulário são fáceis de obter, e compreendem a observação subjetiva dos sintomas e informações objetivas, como a exame físico, parâmetros de crescimento e testes laboratoriais (hematócrito, albumina e VS). Este índice contempla um intervalo entre 0-100, permitindo caracterizar a doença como ligeira, moderada e grave (33). O uso longitudinal do PCDAI deve providenciar uma apreciação objetiva e fácil da resposta terapêutica, desempenhando, por isso, um papel importante tanto na gestão clínica como em investigação (34).

1.1.3. Desnutrição e Atraso no Crescimento

A infância e adolescência são o momento no ciclo de vida pediátrico em que ocorrem alterações físicas, aumento da densidade mineral óssea, crescimento e desenvolvimento global e pubertário (14). Assim, atendendo às características previamente descritas da DC nesta faixa etária, não é surpreendente que a desnutrição e o atraso no crescimento sejam complicações major (35), podendo mesmo constituir marcadores de atividade da doença. O seu tratamento deve ser considerado como objetivo de tratamento (36).

A desnutrição na DC em idade pediátrica ocorre mais comumente no momento do diagnóstico, estando presente em cerca de 30% das crianças e adolescentes, e em fases agudas da doença. Contudo, também tem sido observada em períodos de remissão, associando-se a uma maior morbidade (7)(35)(37)(38).

Os fatores determinantes para a desnutrição são a malabsorção intestinal, associada ao frequente envolvimento do intestino delgado (37), a redução da ingestão oral, o aumento das necessidades energéticas (3)(35) e das perdas intestinais energéticas e de nutrientes (7).

A redução da ingestão oral varia durante o curso da doença, dependendo da severidade dos sintomas associados, sendo, principalmente, reduzida durante fases ativas (7). Esta resulta, por um lado, das perspectivas dos pais dos doentes e, também, dos próprios doentes, sobre a relevância da dieta na DC, procurando modificá-la na tentativa de controlar sintomas, tais como diarreia e dor abdominal (36)(39). Existe, por isso, uma tendência para serem evitados mais alimentos do que o necessário, contribuindo assim para a desnutrição e défices nutricionais específicos na DII nesta faixa etária (36). Os alimentos mais comumente excluídos são cereais (29%), leite (28%), vegetais (18%) e frutas (11%) (39). Torna-se, deste modo, previsível que a ingestão energética, de fibra, de HC, vitaminas (principalmente lipossolúveis e vitamina C) e minerais (cálcio, potássio, magnésio e ferro) seja regularmente inferior à ingestão diária recomendada (36). O défice de ferro é o défice mais comum, com uma prevalência de 17%, originando anemia associada à DII em idade pediátrica. Porém, também outras deficiências de micronutrientes podem dar origem a anemia, como a vitamina B12 e o Folato, e devem ser tidas em linha de conta quando o paciente sofreu cirurgia de ressecção do íleo, no caso da vitamina B12, ou está a praticar terapêutica medicamentosa que interfere com o seu metabolismo, no caso do folato (37). Por sua vez, os défices de cálcio e vitamina D promovem um risco elevado de défice de crescimento e perturbações da mineralização óssea (23)(37). Tornam-se, por isso, uma necessidade acrescida os rastreios para detetar a presença de deficiências de micronutrientes numa base regular, corrigindo-os devidamente quando encontrados (38).

Além destas dietas de eliminação “autoimpostas”, a redução da ingestão oral está também associada à ansiedade em torno da comida e do ato de comer e à anorexia e saciedade precoce associadas à inflamação subjacente (37).

A inadequação nutricional derivada da redução da ingestão alimentar é intensificada pelo aumento das necessidades nutricionais características da infância e adolescência para fazer face ao crescimento e desenvolvimento adequados (7).

Adicionalmente à sua contribuição para a desnutrição, a redução da ingestão oral contribuí, conseqüentemente, para o atraso ou quase ausência de cicatrização, e maior tempo de internamento (37).

Contudo, a desnutrição não é a única forma de malnutrição presente na DC. Também o excesso de peso e a obesidade têm sido reportados em pacientes com DII em idade pediátrica (40). Estima-se que 10% dos pacientes com DC possam apresentar obesidade ao diagnóstico (36)(41).

Uma nutrição desadequada na DII em idade pediátrica contribui, assim, para perturbações do desenvolvimento pubertário e perturbações da velocidade de crescimento (40). Desta forma, os pacientes com DII em idade pediátrica devem ser monitorizados para desnutrição no momento do diagnóstico e após o mesmo numa base regular (38).

O déficit de crescimento é um efeito adverso de particular importância na DC em idade pediátrica, estando presente em cerca de 10-40% das crianças e adolescentes ao diagnóstico (42)(43), podendo preceder qualquer outro sintoma (36).

Além da desnutrição crónica, previamente descrita, também a natureza inflamatória da doença, a suscetibilidade genética refletida pela altura dos pais (36) e o uso crónico de corticosteroides influenciam as negativamente o crescimento linear (3)(43)(44). Os mecanismos através dos quais isto acontece são essencialmente a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o fator de necrose tumoral gama (TNF- γ) (11), e a redução da circulação do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IgF-1) (35). É, por estes motivos, fundamental controlar o processo inflamatório (35) e minimizar a utilização de corticosteroides (3).

O déficit de crescimento é, por vezes, irreversível, originando falhas no alcance da altura final (43), que pode levar a uma baixa estatura na vida adulta (40).

O desenvolvimento pubertário pode, também, ser afetado pela DC em idade pediátrica. Este pode ter efeitos adversos significativos na autoestima e na vida social (23), devendo ser avaliado com regularidade com recurso ao estadió de Tanner (25)(36).

1.1.4. Objetivos do Tratamento da Doença de Crohn

De forma a dar resposta a todas as alterações prejudiciais que ocorrem durante o desenvolvimento e curso da DC em idade pediátrica, nos últimos 20 anos, os objetivos terapêuticos têm evoluído, desde o “mero” controlo dos sintomas, à indução da cicatrização endoscópica da mucosa, otimização do crescimento, do estado nutricional e da qualidade de vida e minimização dos efeitos secundários (11). A cicatrização da mucosa, definida como a ausência de ulcerações, emergiu como um objetivo terapêutico major na DII pois correlaciona-se com a redução da taxa de recaídas, com menor necessidade de cirurgia e lesões intestinais (10), procurando interromper a progressão naturalmente destrutiva do curso da doença, que culmina em falência intestinal e complicações associadas (16).

1.2. Nutrição Entérica Exclusiva

Uma vez estabelecido o diagnóstico e definidos os objetivos terapêuticos, torna-se fundamental decidir o tratamento a utilizar para induzir a remissão da doença (3).

Os benefícios da Nutrição Entérica Exclusiva (NEE) como opção de terapêutica da DC foram documentados pela primeira vez nos anos 70 (45) e promovidos como primeira linha de tratamento na indução da remissão na década de 90 (11)(19). Atualmente, as “*guidelines*” do Comité de DII da Sociedade Norte Americana para a Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição na Pediatria (NASPGHAN) e da Organização Europeia para o Crohn e a Colite/Sociedade Europeia para a Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição na Pediatria (ECCO/ESPGHAN), de 2014, recomendam a utilização da Nutrição Entérica Exclusiva (NEE) como primeira linha de tratamento para a indução da remissão da DC luminal, ligeira a moderada, independentemente do local da inflamação, em pacientes com idade pediátrica (14)(20)(38).

Os corticosteroides foram considerados, durante muitos anos, como a principal terapêutica de indução da remissão em pacientes com DC ativa, uma vez que demonstravam taxas efetivas no alcance da remissão clínica entre 60-91%. Contudo, esta terapêutica não consegue alterar o curso da doença pois não promove a cicatrização das lesões inflamatórias na mucosa intestinal (46). Adicionalmente a esta limitação, a corticoterapia é, ainda, associada a efeitos secundários adversos, que continuam a gerar preocupação crescente (20), dos quais se destacam alterações do crescimento linear (8), redução da densidade mineral óssea (20) e alterações da imagem corporal (47), como a aparência cushingoide (6), estrias e acne (8).

Diversos estudos pediátricos compararam a eficácia entre a NEE e a terapêutica com corticosteroides, verificando uma eficácia semelhante (11)(47) ou até mesmo superior da NEE

(3)(38), com taxas de remissão, para os grupos a que se destina, entre 73 a 85% (14)(20)(48). Além de atrasar ou mesmo evitar o uso de corticosteroides, evitando ou reduzindo, conseqüentemente, os efeitos adversos a eles associados (19)(38), a NEE tem ainda benefícios adicionais no que respeita à cicatrização da mucosa, à restauração da densidade mineral óssea e à melhoria do crescimento (8)(14) e do estado nutricional (11)(26), a escassos efeitos adversos e melhoria da qualidade de vida (49). Deste modo, o uso de corticosteroides apenas deverá ocorrer em caso de ineficácia da NEE na indução da remissão da doença ou em caso de DC grave. A terapêutica biológica, pode ainda ser considerada caso estejam presentes indicadores preditivos de gravidade elevada. Verifica-se, portanto um melhor perfil custo-benefício da NEE quando comparada com outras modalidades terapêuticas mais agressivas (14).

A NEE está associada a efeitos adversos ligeiros e temporários, dos quais podemos salientar náuseas, diarreia, obstipação, dor abdominal e distensão (36). Em caso de a criança sofrer de desnutrição grave, a Síndrome de “*Refeeding*” deve ser considerada (20). A Síndrome de “*Refeeding*” é definida como uma complicação metabólica, potencialmente fatal, que origina alterações nos fluídos e nos eletrólitos (especialmente hipofosfatemia), e pode ocorrer em pacientes com desnutrição grave após o início da alimentação (36). Porém, este risco pode ser reduzido drasticamente através de um aumento gradual da NEE (em volume e concentração) por vários dias, começando com uma ingestão energética reduzida (50-75% do gasto energético de repouso) e avançando apenas quando não há desequilíbrios hidro eletrolíticos significativos (20)(36).

Também podem ser identificadas algumas limitações a esta modalidade terapêutica como o custo e a palatibilidade das fórmulas, que por sua vez irão influenciar negativamente a “*compliance*” (19).

A nutrição entérica pode, ainda, ser administrada de forma parcial - Nutrição Entérica Parcial (NEP) - com o principal objetivo de melhorar o estado nutricional ou de manter a remissão em conjunto com terapêutica de manutenção (3)(20). Esta não demonstrou ser efetiva na indução da remissão da DC ativa (3), enfatizando a importância da exclusividade da terapêutica (48).

Apesar da NEE ser efetiva na população pediátrica, o mesmo não se verifica, com a mesma relevância, em pacientes com DC em idade adulta. O motivo pelo qual isto acontece não é completamente claro, mas pode ser parcialmente explicado pela baixa tolerância e “*compliance*” associadas à NEE em adultos (47)(50).

1.2.1. Mecanismo de Ação

Os mecanismos de ação da NEE não são ainda totalmente compreendidos, porém, os seus benefícios na indução da remissão da DC em idade pediátrica (20) focam-se: (i) na modulação imunológica sistêmica e local, normalizando os marcadores inflamatórios sistêmicos, tais como a PCR e a VS, e reduzindo as citocinas pro-inflamatórias no intestino através do bloqueio das principais vias de sinalização intracelulares (5), reduzindo, conseqüentemente, os atrasos no crescimento na DC, associados ao aumento em circulação da IL-1, IL-6, TNF- α e TNF- γ , e aumentando as concentrações de citocinas anti-inflamatórias na circulação sistêmica, tais como o *Transforming Growth Factor β* (TGF- β 1) (11)(50); (ii) na inflamação intestinal e na função de barreira, derivadas do seu efeito anti-inflamatório no intestino, reduzindo a permeabilidade intestinal. Uma das potenciais explicações para este efeito pode ser a exclusão de alimentos que têm um efeito adverso na função de barreira e na integridade da camada mucosa, tais como trigo, emulsionantes e alguns ácidos gordos (11)(46), e a presença, nas fórmulas, de nutrientes imunoativos, como a glutamina, arginina (19), vitamina D3 e ácido alfa-linolénico (5); (iii) no microbioma, alterando amplamente os taxa bacterianos e as potenciais alterações decorrentes, com conseqüente normalização da função do microbioma intestinal, e redução dos produtos bacterianos pró-inflamatórios, levando à cicatrização (5)(11)(20).

1.2.2. Protocolo de Administração

Os protocolos de tratamento usados para a NEE na indução da remissão da DC, incluindo o tipo de fórmula, via de administração e duração da terapêutica de indução, variam largamente (20). Muitas destas variações relacionam-se com a dificuldade em completar a terapêutica, dada a natureza monótona da dieta e a restrição de ingestão de alimentos sólidos (48). Porém há evidência para a orientação de algumas opções na prática clínica (50).

Não há estudos que elucidem sobre a duração ótima ou preferencial do tratamento com NEE, sendo que o intervalo em estudos clínicos varia entre 2 a 12 semanas, com maior utilização de 6 a 8 semanas (14). Neste sentido, as recomendações atuais (14) remetem para uma duração de 6 a 8 semanas de NEE (3)(11)(26).

As fórmulas recomendadas são as fórmulas poliméricas, uma vez que oferecem uma eficácia semelhante a fórmulas elementares (14)(50), com os benefícios adicionais de terem uma maior palatabilidade, serem mais bem toleradas e de menor custo, requerendo de forma menos frequente a utilização de SNG e promovendo um melhor aumento ponderal

(3)(11)(14)(26). As fórmulas elementares são, então, apenas prescritas em caso de indicação específica (14)(50).

A NEE via oral parece ser tão efetiva como a alimentação através de SNG contínua. Por outro lado, a via oral promove a melhoria da qualidade de vida em crianças e adolescentes com DC, melhoria esta que pode ser condicionada pelo uso de SNG. Assim, a SNG apenas deve ser utilizada quando não se consegue alcançar a ingestão energética diária adequada por via oral (14). Apesar de as “*guidelines*” recomendarem, de forma preferencial a administração oral, esta prática varia em todo o mundo devido à falta de evidência para esta orientação (50).

No caso de a NEE não induzir a resposta clínica dentro de 2 semanas deverá ser considerado um tratamento alternativo (14).

Não há atualmente evidência forte para orientar a reintrodução alimentar no fim do período da NEE. É, assim, sugerida uma introdução gradual, com redução concomitante do volume da fórmula, a cada 2-3 dias durante um período de 2-3 semanas (14). O tipo de alimentos a reintroduzir em primeiro lugar permanece incerto, com alguns centros favorecendo uma dieta baixa em fibra num período inicial. É necessária a realização de mais estudos para identificar alguns componentes alimentares que possam contribuir para as recaídas ou insucesso da reintrodução alimentar (11).

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O presente estudo tem como principal objetivo avaliar preliminarmente a contribuição da NEE para a indução da remissão da apresentação inaugural ligeira a moderada da Doença de Crohn em crianças e adolescentes (até aos 18 anos), em seguimento na Unidade de Gastrenterologia Pediátrica (UGNP), do Hospital de Santa Maria, Lisboa.

2.2. Objetivos Específicos

Adicionalmente, o presente estudo tem como objetivos específicos:

- 1) Caracterizar a ingestão energética e nutricional dos pacientes que mantiveram o regime de NEE, a via de administração, efeitos adversos verificados e eventuais motivos de interrupção antecipada;
- 2) Avaliar a evolução e o impacto desta modalidade de intervenção terapêutica no estado clínico e nutricional dos doentes, bem como na atividade da doença e respetivos marcadores inflamatórios ao longo de 1 ano, em 4 momentos específicos: ao diagnóstico, 2 semanas após o diagnóstico, no fim da terapêutica com NEE e 1 ano após o seguimento.

2.3. Objetivo Secundário

De forma secundária, é pretendido comparar o impacto da NEE com as modalidades terapêuticas alternativas quando esta não foi finalizada no tempo preconizado, por ausência de adesão ou de resposta.

3. Materiais e Métodos

3.1. Natureza da amostra e População de Estudo

O presente estudo é observacional, retrospectivo, reportando-se aos doentes em idade pediátrica (até aos 18 anos), com diagnóstico inaugural de DC, tratados com NEE, como terapêutica de primeira linha, admitidos consecutivamente na UGNP do HSM, em Lisboa, entre Janeiro de 2014 e Junho de 2019, resultando numa amostra com 21 pacientes.

O diagnóstico da DC foi realizado de acordo com os critérios Porto (25), sendo que a localização anatómica e o comportamento da doença foram identificados com base na classificação de Paris (15).

A atividade clínica da doença foi avaliada com recurso ao score do PCDAI: scores entre os 10 e os 27,5 pontos são indicadores de doença ligeira, scores entre os 27,5 e os 37,5 pontos indicadores de doença moderada, e scores acima dos 37,5 pontos indicadores de doença grave (33).

3.1.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os doentes com diagnóstico inaugural de DC, tratados com NEE como terapêutica de primeira linha, não só com doença ligeira a moderada, mas também com doença grave, no período previamente descrito.

3.1.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra os pacientes admitidos por recaída da DC ou que tenham recebido, previamente à iniciação da NEE, terapêutica com corticosteroides ou outro tipo de terapêutica de indução da remissão.

3.2. Recolha de Dados

Os registos médicos foram analisados retrospectivamente, nas instalações da UGNP, e recolhidos dados relativos a quatro momentos específicos: ao diagnóstico, duas semanas após o início da NEE, no final do ciclo de indução da remissão (6 ou 8 semanas) e 1 ano após a terapêutica com NEE. Estes 4 momentos foram definidos como Momento 0 – M0 (diagnóstico), Momento 2 – M2 (2ª semanas após o início da NEE), Momento 6/8 – M6/8 (fim da terapêutica da NEE) e Momento 1A - M1A (após 1 ano de terapêutica com NEE).

As principais características analisadas ao diagnóstico foram: a idade ao diagnóstico, o género, a história familiar (HF) de DII, a altura, o peso e o IMC, e respetivos z-scores para a

idade, a atividade da doença, o fenótipo clínico, alguns parâmetros laboratoriais (hemoglobina, calprotectina fecal, PCR e VS), as manifestações clínicas da doença e presença de eventuais comorbidades. No que respeita à terapêutica nutricional, foram analisados: a composição energética e nutricional das fórmulas utilizadas para a NEE, respetivo volume e via de administração, duração da intervenção e adequação da ingestão energética e nutricional face às recomendações.

Os Z-scores de IMC e altura para a idade foram calculados através da aplicação *Anthropoplus* disponibilizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Os pacientes que não toleraram a NEE e recusaram a SNG foram definidos como não aderentes e foram excluídos do estudo. Os pacientes que iniciaram a intervenção com NEE foram classificados em três grupos: os respondedores completos, que alcançaram a remissão clínica (score de PCDAI ≤ 10 pontos), os respondedores parciais, que alcançaram remissão clínica parcial (score de PCDAI $\geq 12,5$ pontos), e os não respondedores, que iniciaram a intervenção com NEE, porém sem melhorias ou agravamento clínico no período inicial de 2 semanas, sendo esta terapêutica descontinuada e iniciada tratamento alternativo com corticosteroides.

A malnutrição foi definida com recurso à classificação da OMS, que classifica a presença de subnutrição ou desnutrição com um Z-score de IMC < -2 SDS, a normoponderalidade com um Z-score de IMC $-2 \leq \text{SDS} \leq +1$, a presença de excesso de peso com um Z-score de IMC $+1 < \text{SDS} \leq +2$ e a presença de obesidade com um Z-score de IMC $> +2$ SDS (51).

Nos vários momentos de avaliação que se seguiram ao diagnóstico foram avaliados a evolução clínica e nutricional, tendo sido recolhidos dados como a altura, o peso e o índice de massa corporal (IMC), e respetivos z-scores e os parâmetros laboratoriais (hemoglobina, calprotectina fecal, PCR e VS). Ao fim de 1 ano após a intervenção com NEE, foi também observada a ocorrência de recaídas, a duração da remissão, a necessidade de terapêuticas complementares e o estado nutricional.

3.3. Valores de Referência dos parâmetros bioquímicos

Para fins de avaliação dos parâmetros bioquímicos dos pacientes considerou-se que:

- Os níveis de hemoglobina são considerados normais se forem ≥ 11.0 g/L para pacientes de ambos os géneros abaixo dos 6 anos de idade, ≥ 11.5 g/L para pacientes de ambos os género entre os 6 e os 12 anos de idade, ≥ 12 g/L para pacientes do género feminino

com idade ≥ 12 anos de idade e ≥ 13 g/L para pacientes do género masculino com idade ≥ 12 anos de idade (52).

- Os valores de VS são considerados normais para ambos os géneros em qualquer idade quando são < 20 mm/hora (52).
- Valores de calprotectina fecal entre 50 e 200 $\mu\text{g/g}$ podem significar lesão orgânica ligeira e >200 $\mu\text{g/g}$ são sugestivos de lesão orgânica ativa (10)(52).
- Valores de PCR elevados consideram-se $> 0,5\text{mg/dl}$ (53).

3.4. Necessidades Energéticas e Nutricionais

Para efeitos de cálculo das necessidades energéticas diárias dos pacientes recorreu-se à equação de Schofield (54)(55) para calcular o gasto energético de repouso (GER), adicionando um fator atividade (“*Physical Activity Level*” - PAL) e o fator de crescimento, e para a distribuição dos macronutrientes foram tidas em conta as recomendações da ESPGHAN e NASPGHAN de 2018 (36).

3.5. Análise estatística

A análise e interpretação dos dados foram efetuadas com recurso ao programa estatístico IBM SPSS Statistics®, versão 26, para a Microsoft Windows®.

De modo a realizar a análise exploratória dos dados, utilizaram-se medidas de estatística descritiva, tais como média, desvio padrão, mediana, valores máximo e mínimo.

De modo a realizar a análise inferencial, começou-se por verificar a normalidade das variáveis, com recurso ao teste de Shapiro Wilks, uma vez que a dimensão da amostra é inferior a 50. Considerou-se, para o efeito, um nível de significância $< 0,05$.

Para perceber se havia influência da localização da doença no Z-score do IMC e o Z-score da altura para a idade e se havia diferenças entre a ingestão energética e nutricional dos pacientes recorreu-se ao Teste-T para amostras independentes, uma vez que se verificou o pressuposto de normalidade. Por sua vez, quando se procurou avaliar a influência entre a atividade da doença e o Z-score do IMC e o Z-score da altura para a idade, recorreu-se ao teste não paramétrico Mann-Whitney, pois não se verificou o pressuposto de normalidade.

A fim de se perceber se havia correlação entre a adequação alimentar e o Z-score do IMC ao fim da terapêutica com NEE, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

A evolução dos parâmetros clínicos e bioquímicos nos quatro momentos de avaliação foi realizada com recurso à ANOVA de medições repetidas, sempre que verificado o pressuposto de normalidade, ou ao teste de Friedman, quando este pressuposto não se verificou.

Por fim, com vista a comparar os pacientes do sexo feminino e do sexo masculino, no que respeita ao Z-score do IMC e ao Z-score da altura para a idade, ao longo dos quatro momentos de avaliação, recorreu-se ao Teste-T para amostras independentes, pois verificou-se o pressuposto de normalidade.

4. Resultados

4.1. Caracterização da amostra ao diagnóstico

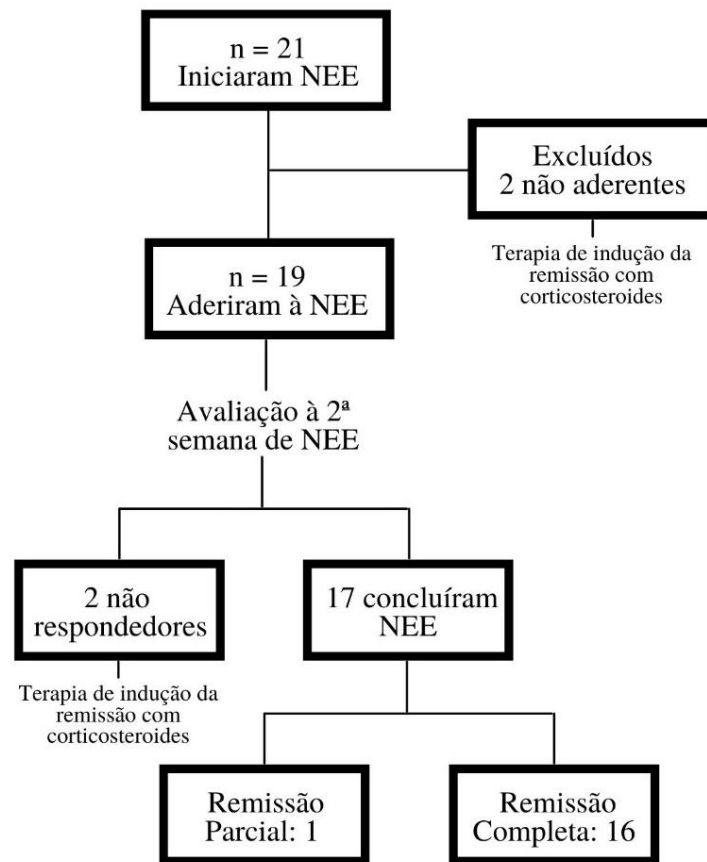
Entre Janeiro de 2014 e Junho de 2019, 21 pacientes diagnosticados com DC inaugural em idade pediátrica receberam a prescrição de NEE para indução da remissão da doença. Desta amostra, 2 pacientes não aderiram à modalidade terapêutica e, por esse motivo, foram excluídos do estudo e classificados como não aderentes. Resultou assim uma amostra final de 19 pacientes que prosseguiram para a terapêutica com NEE.

De acordo com as “*guidelines*” (14) foi realizada, à segunda semana após o início do tratamento, uma avaliação de modo a elucidar acerca da resposta clínica ao mesmo. Após esta avaliação, 2/19 (10,5%) pacientes não mantiveram a NEE devido a agravamento da doença e/ou dos sintomas, e foram classificados como não respondedores. Um destes pacientes tinha doença ileocólica moderada com comportamento inflamatório e o outro tinha doença colónica isolada moderada com comportamento inflamatório. Os pacientes não aderentes e não respondedores iniciaram terapêutica com corticosteroides para a indução da remissão da DC.

Deste modo, 17/19 (89,5%) pacientes concluíram, em média, $6,2 \pm 0,6$ semanas de terapêutica com NEE. Destes, 16/17 (94,1%) alcançaram a remissão completa: todos os pacientes com doença ligeira, 2 pacientes com doença moderada e 4 pacientes com doença grave; apenas 1/17 (5,3%) paciente, que tinha doença ileocólica grave com comportamento estenosante e penetrante, alcançou remissão parcial. A Figura 1 demonstra o fluxograma que descreve a sequência do protocolo de intervenção dos pacientes ao longo do estudo.

Os dados clínicos dos pacientes aquando do diagnóstico encontram-se sintetizados no anexo I. Dos 19 pacientes incluídos no estudo, 10 (52,6%) eram do sexo masculino, e a idade mediana da amostra foi de 14,2 anos, variando entre os 8,6 e os 17,9 anos. Dois (10,5%) pacientes tinham história familiar (HF) de DII, particularmente de DC. Um dos pacientes tinha uma irmã com DC e o outro um meio irmão materno. A maioria dos pacientes – 14 (73,7%) - apresentou a tríade clássica de sintomas da DC (perda de peso, dor abdominal e diarreia), 2 (10,5%) pacientes apresentaram dor abdominal e perda de peso e outros 2 (10,5%) apresentaram apenas dor abdominal. 1 (5,3%) paciente não apresentou qualquer tipo de sintomas gastrointestinais ao diagnóstico. Cerca de 5 pacientes (26,3%) manifestaram sintomas extra gastrointestinais. O tempo médio entre o início dos sintomas até ao diagnóstico da doença foi de $154,8 \pm 127,9$ dias.

Figura 1. Fluxograma do recrutamento e sequência do protocolo de intervenção ao longo do estudo.



NEE – Nutrição entérica exclusiva

No que respeita à classificação de Paris, a maioria (14/19, 73,7%) dos pacientes foi diagnosticada entre os 10 e os 17 anos de idade. A localização ileocólica foi a mais comum (9, 47,4%) e o comportamento inflamatório destacou-se dos restantes, estando presente em 15 (78,9%) doentes. Apenas 1 (5,3%) paciente teve envolvimento do TGI alto e, também, apenas 1 (5,3%) paciente apresentou doença perianal. Nenhum dos pacientes evidenciou atraso no crescimento.

Relativamente à atividade da DC, avaliada com recurso ao PCDAI, 10/19 (52,6%) pacientes apresentavam doença ligeira, 4/19 (21,1%) apresentavam doença moderada e 5/19 (26,3%) apresentavam doença grave. O score de PCDAI médio ao diagnóstico foi de $29,3 \pm 15,28$ (27,5; 2,5 – 57,5).

Ao diagnóstico, foram avaliados os valores séricos da hemoglobina, da VS, da PCR e da calprotectina fecal. A maioria dos pacientes apresentou valores anormais destes parâmetros: cerca de 52,6% (n=10/19) apresentou valores de hemoglobina inferiores às recomendações para

o género e para a idade, 89,5% (n=17/19) valores elevados de VS, 73,7% (n=14/19) valores elevados de PCR e, por fim, cerca de 89,5% (n=17/19) valores de calprotectina fecal sugestivo de lesão orgânica ativa (Anexo II).

Ao diagnóstico, cerca de 21% (n=4) dos pacientes apresentavam desnutrição, sendo os restantes normoponderais (15, 78,9%). Neste momento de avaliação, nenhum paciente apresentou excesso de peso ou obesidade.

Procurou perceber-se se a localização e/ou o comportamento da doença influenciaram o Z-score de IMC ou o Z-score da altura para a idade, ao diagnóstico. Relativamente à localização da doença, não se verificaram associações estatisticamente significativas com o Z-score do IMC ($T_{13} = -0,335$; $p=0,743$), nem com o Z-score da altura para a idade ($T_{13} = 0,651$; $p=0,526$). No que respeita ao comportamento da doença, também não se verificaram relações estatisticamente significativas com Z-score de IMC ($U=17$; $p=0,243$), havendo, contudo, uma tendência para que os pacientes com doença com comportamento inflamatório tivessem um IMC superior aos restantes (estenosante e estenosante e penetrante).

Por outro lado, verificou-se uma associação significativa entre o Z-score de altura para a idade ($U=7$; $p=0,026$) e o comportamento da doença, sendo que os pacientes com doença inflamatória apresentaram Z-scores de altura para a idade superiores comparativamente aos restantes.

4.2 Caracterização da NEE

Nos 19 pacientes sujeitos a terapêutica com NEE, a via de administração das fórmulas foi a oral, não havendo nenhum paciente sujeito a SNG. Da amostra total, 18/19 (94,7%) pacientes receberam fórmulas poliméricas hipercalóricas (1,5kcal/ml), havendo uma combinação entre fórmulas normoproteicas (Fresubin Energy®) e hiperproteicas (Fortimel Compact Protein®). A associação entre os tipos de fórmulas previamente mencionados variou de paciente para paciente, consoante as suas necessidades energéticas e nutricionais individuais. Um único paciente recebeu fórmula semi-elementar (Peptisorb®) normocalórica (1kcal/ml). O volume prescrito variou entre 1000 a 1600 ml por dia, com uma mediana de 1200ml/dia. Para atingir este volume, cada paciente necessitou de ingerir entre 5 a 8 fórmulas por dia, com uma mediana de 6 fórmulas/dia.

A ingestão energética média, no momento da prescrição e ao longo do tratamento, foi de cerca de 46 ± 11 Kcal/Kg, o que correspondeu em média a, aproximadamente, 88,3% das necessidades energéticas totais dos pacientes, encontrando-se, assim, um pouco abaixo das

recomendações (52 ± 7 kcal/kg). A ingestão calórica em 3 (15,8%) pacientes foi $\geq 100\%$ das suas necessidades energéticas, 5 (26,3%) pacientes tiveram uma ingestão calórica $\geq 90\%$ e $< 100\%$ e os restantes 10 (52,6%) tiveram uma ingestão calórica $< 90\%$ face às suas necessidades energéticas diárias. Um dos doentes não tinha os dados completos relativamente à prescrição da NEE.

A ingestão de macronutrientes, no momento da prescrição e ao longo do tratamento, está sumariada na tabela 1. Relativamente à proteína, verificou-se uma ingestão média de $1,7 \pm 0,4$ g/kg, o que corresponde a cerca de 15,2% do valor energético total (VET). A ingestão média de hidratos de carbono foi de $5,7 \pm 1,3$ g/kg, que corresponde a aproximadamente 50% do VET. Ambos se encontram de acordo com as recomendações. No que respeita à ingestão de gordura, verificou-se uma média de $1,8 \pm 0,4$ g/kg, correspondendo a 34,8% do VET. Este valor, por sua vez, encontra-se acima das recomendações.

Tabela 1. Caracterização da ingestão nutricional.

Nutriente	g/kg de peso corporal Média \pm DP Mediana (min-máx)	% do VET	Recomendações
Proteína	$1,7 \pm 0,4$ Mediana: 1,7 (1,2-2,6)	15,2	10-30%
Hidratos de Carbono	$5,7 \pm 1,3$ Mediana: 5,5 (4-8,4)	50	45-60%
Lípidos	$1,8 \pm 0,4$ Mediana: 1,8 (1,2-2,6)	34,8	20-25%

VET – valor energético total; DP – Desvio Padrão
Fonte das recomendações – EFSA (36)

Procurou-se, posteriormente, avaliar se a ingestão energética e nutricional diferia entre os pacientes do sexo feminino e do sexo masculino. Verificou-se que nem no que respeita à ingestão energética, nem no que respeita à ingestão nutricional houve diferenças estatisticamente significativas entre os 2 géneros (Tabela 2). Contudo, a ingestão parece ser ligeiramente superior em pacientes do sexo feminino do que em pacientes do sexo masculino.

Tabela 2. Diferenças da ingestão energética e nutricional entre rapazes e raparigas durante a NEE.

	Género Masculino Média ± DP Mediana (min-máx)	Género Feminino Média ± DP Mediana (min-máx)	Valor- <i>p</i>
Energia (Kcal/kg)	43,8 ± 7,8 43,3 (31,7-58,6)	47,5 ± 13 47,6 (34-67,2)	NS 0,480
Proteína (g/kg)	1,7 ± 0,3 1,7 (1,2-2,2)	1,8 ± 0,5 1,7 (1,3-2,6)	NS 0,464
Hidratos de Carbono (g/kg)	5,5 ± 1 5,6 (4-7,3)	5,9 ± 1,6 5,4 (4,2-8,4)	NS 0,474
Gordura (g/kg)	1,7 ± 0,3 1,8 (1,2-2,3)	1,8 ± 0,5 1,7 (1,3-2,6)	NS 0,513

DP – Desvio Padrão; NEE: Nutrição Entérica Exclusiva;
Teste-T para amostras independentes.

4.3 Evolução dos parâmetros clínicos e bioquímicos

Na tabela 3 é possível observar a evolução dos parâmetros clínicos e bioquímicos dos pacientes que finalizaram a terapêutica com NEE, ao longo de 4 momentos de avaliação: ao diagnóstico (M0 – Momento 0), após 2 semanas de tratamento (M2 – Momento 2), no fim do tratamento às 6-8 semanas (M6/8 – Momento 6/8) e 1 ano após o tratamento com NEE (M1A – Momento 1 ano).

No que respeita à hemoglobina, houve uma melhoria estatisticamente significativa entre o M0 e M1A ($p=0,001$), e entre o M2 e o M1A ($p=0,016$). Entre o M0 e o M2, entre o M0 e o M6/8 e entre o M2 e o M6/8 parece haver também um aumento dos valores deste parâmetro, porém, sem significância estatística.

Por sua vez, a VS sofreu uma redução estatisticamente significativa em praticamente todos os momentos de avaliação: entre o M0 e M2 ($p=0,002$), entre o M0 e o M6/8 ($p=0,001$), entre o M0 e o M1A ($p=0,001$), e ainda entre o M2 e o M1A ($p=0,046$). Entre o M2 e o M6/8 e entre o M2 e o M1A também se verifica um decréscimo deste parâmetro, porém sem significância estatística.

O valor da PCR reduziu de forma estatisticamente significativa entre o M0 e o M6/8 ($p=0,021$). As alterações verificadas nos restantes momentos não foram estatisticamente significativas, porém, 1 ano após o diagnóstico, constatou-se uma elevação deste parâmetro.

Relativamente ao valor de calprotectina fecal, apenas se verificou uma redução estatisticamente significativa entre o M0 e o M1A ($p=0,018$). Nos restantes momentos, apesar

de se verificarem reduções ao longo do tempo, estas não foram estatisticamente significativas. Os valores de calprotectina fecal não foram analisados no M2 pois havia registos insuficientes deste parâmetro neste momento de avaliação.

No que respeita ao Z-score de IMC, verificaram-se aumentos estatisticamente significativos em praticamente todos os momentos de avaliação (Figura 2): entre o M0 e o M6/8 ($p=0,022$), entre o M0 e o M1A ($p=0,003$), entre o M2 e o M6/8 ($p=0,007$), entre o M2 e o M1A ($p=0,003$), e também entre o M6/8 e o M1A ($p=0,008$). Apenas entre o M0 e o M2 não foram encontradas melhorias estatisticamente significativas, porém também se verificou um aumento deste parâmetro. Estas melhorias do Z-score de IMC traduziram-se num ganho médio de $1,71 \pm 1,62$ kg (1,3; -0,5 – 4,9) entre o M0 e o M6/8 e num ganho médio de $6,73 \pm 4,64$ kg (6,25; -1,7 – 14,4) entre o M0 e o M1A. Contudo, apesar desta melhoria no M6/8, 11,8% ($n=2$) dos pacientes ainda apresentavam desnutrição, sendo os restantes normoponderais, e só ao fim de 1 ano é que nenhum paciente apresentou desnutrição, sendo que, nesse momento, 2 pacientes (11,8%) apresentavam excesso de peso. Apesar de a ingestão energética se ter situado abaixo das necessidades diárias previamente calculadas, não houve relação entre a ingestão alimentar um e o Z-score do IMC no fim do tratamento ($r_s=0,093$, $p=0,721$).

Figura 2. Evolução do Z-score do IMC ao longo dos quatro momentos de avaliação.

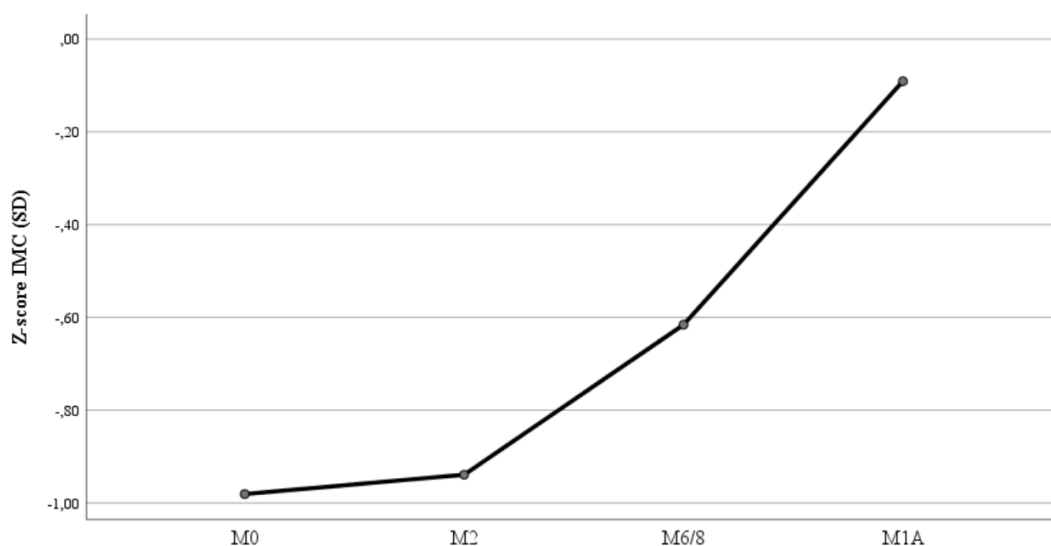


Tabela 3. Parâmetros clínicos e bioquímicos ao longo dos 4 momentos de avaliação (evolução face aos valores do diagnóstico).

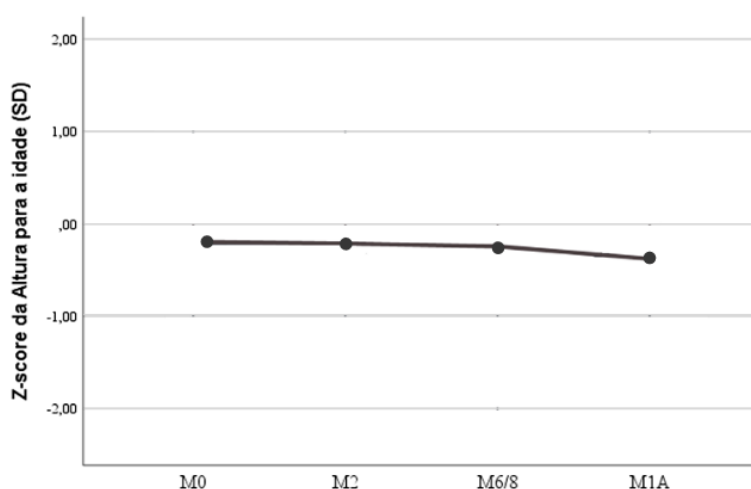
Parâmetros	M0	M2		M6-8		M1A	
	Média ± DP Mediana (min-máx)	Média ± DP Mediana (min-máx)	Valor- <i>p</i>	Média ± DP Mediana (min-máx)	Valor- <i>p</i>	Média ± DP Mediana (min-máx)	Valor- <i>p</i>
Hemoglobina (g/dl)	11,88 ± 1,34 12,15 (9,2-15,2)	12,23 ± 1,44 12 (9,6-15,8)	NS^a	12,69 ± 1,00 12,95 (11,2-15)	NS^a	13,33 ± 1,35 12,95 (11-16)	0,001 ^a
VS (mm/h)	48,25 ± 27,96 44,5 (2-120)	27,58 ± 14,69 26,5 (7-120)	0,002 ^b	20,75 ± 15,10 15 (2-50)	0,001 ^b	15,61 ± 11,03 14,5 (1,3-35)	0,001 ^b
PCR (mg/dl)	2,90 ± 3,74 1,34 (0,05-12,70)	1,00 ± 1,69 0,36 (0,04-6,73)	NS^a	0,66 ± 1,20 0,10 (0,03-5,03)	0,021 ^a	1,20 ± 2,52 0,44 (0,03-10,6)	NS^a
Calprotectina Fecal (mg/kg)	2587 ± 2864,4 2000 (299-12335)	-	-	2273,5 ± 2500,8 904 (145-7518)	NS^a	969,3 ± 1237,4 566,5 (9-3798)	0,018 ^a
Z-score IMC	-0,98 ± 1,13 -0,76 (-3,18; 0,88)	-0,94 ± 1,14 -0,68 (-2,91; 0,86)	NS^b	-0,62 ± 1,09 -0,48 (-2,62; 0,86)	0,022 ^b	-0,09 ± 0,83 -0,1 (-1,98; 1,1)	0,003 ^b

VS – velocidade de sedimentação eritrocitária; PCR – Proteína C Reativa; PCDAI - *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*; IMC – Índice de Massa Corporal; NEE: Nutrição Entérica Exclusiva;

^aTeste de Friedman; ^bANOVA de medições repetidas

A evolução do Z-score da altura para a idade não permitiu retirar conclusões estatisticamente significativas, porém verifica-se uma aparente manutenção deste parâmetro ao longo das 6-8 semanas de terapêutica, sugerindo que os doentes não aumentaram a sua altura neste período. Posteriormente verificou-se que 1 ano após a terapêutica, o Z-score da altura para a idade era inferior do que ao diagnóstico (Figura 3), sugerindo que pode ter ocorrido alguma perturbação do crescimento neste período.

Figura 3. Evolução do Z-score da altura para a idade ao longo dos quatro momentos de avaliação.



O score de PCDAI foi avaliado ao diagnóstico e no fim da terapêutica com NEE, às 6-8 semanas. Verificando-se que este score melhorou significativamente ($p < 0,001$), apresentando um score médio no final da terapêutica com NEE de $6,57 \pm 5,66$ (6,25; 2,5-17,5).

Procurou-se, também, perceber se havia diferenças entre o z-score do IMC e da altura para a idade, entre pacientes do sexo feminino e pacientes do sexo masculino nos 4 momentos de avaliação. Não se verificaram, contudo, quaisquer diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos momentos. O anexo III permite analisar estes dados em maior detalhe.

4.4 Duração da Remissão e Recaídas ao fim de 1 ano

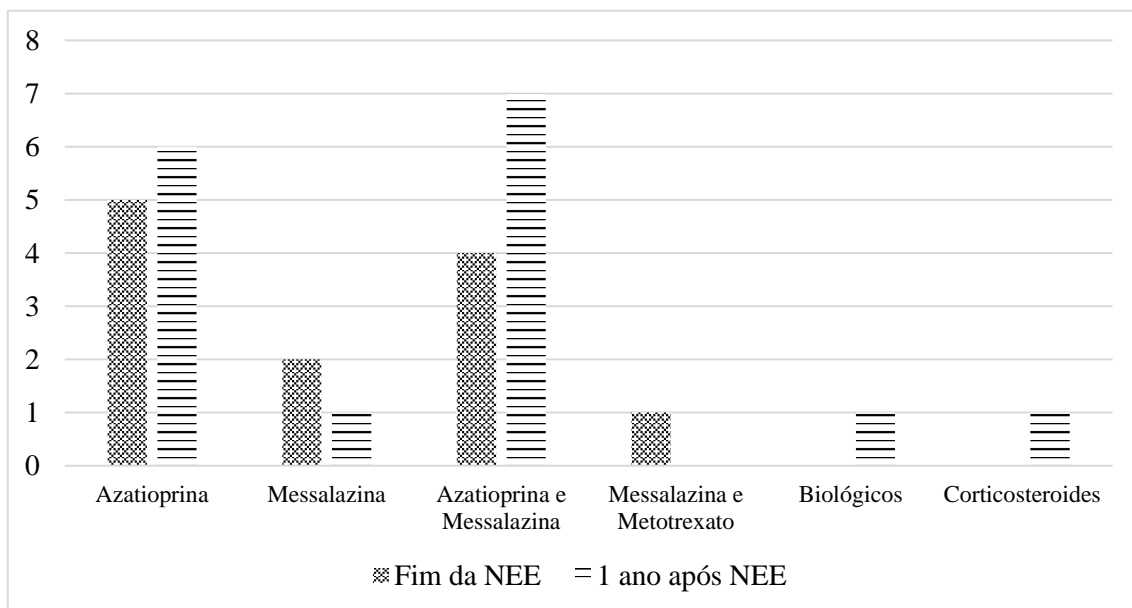
Ao fim do primeiro ano após o início da NEE, verificou-se que 7 (41,2%) dos 17 pacientes que completaram a terapêutica, recaíram. Desses, 2 (28,6%) pacientes tiveram 2 recaídas. A duração do tempo até à primeira recaída foi, em média, de $6,9 \pm 2,8$ meses (3-10 meses). As modalidades terapêuticas utilizadas para nova indução da remissão variaram NEE (2, 28,6%), ciclo de corticosteroides (3, 42,9%) e terapêutica biológica (2, 28,6%). Do total de pacientes que finalizaram a terapêutica com NEE 2 (11,8%) foram, ainda, submetidos a cirurgia no ano seguinte.

4.5 Terapêutica Farmacológica e Nutricional

Foi observada a terapêutica farmacológica e nutricional dos pacientes que concluíram a NEE nos momentos M6/8 e no M1A.

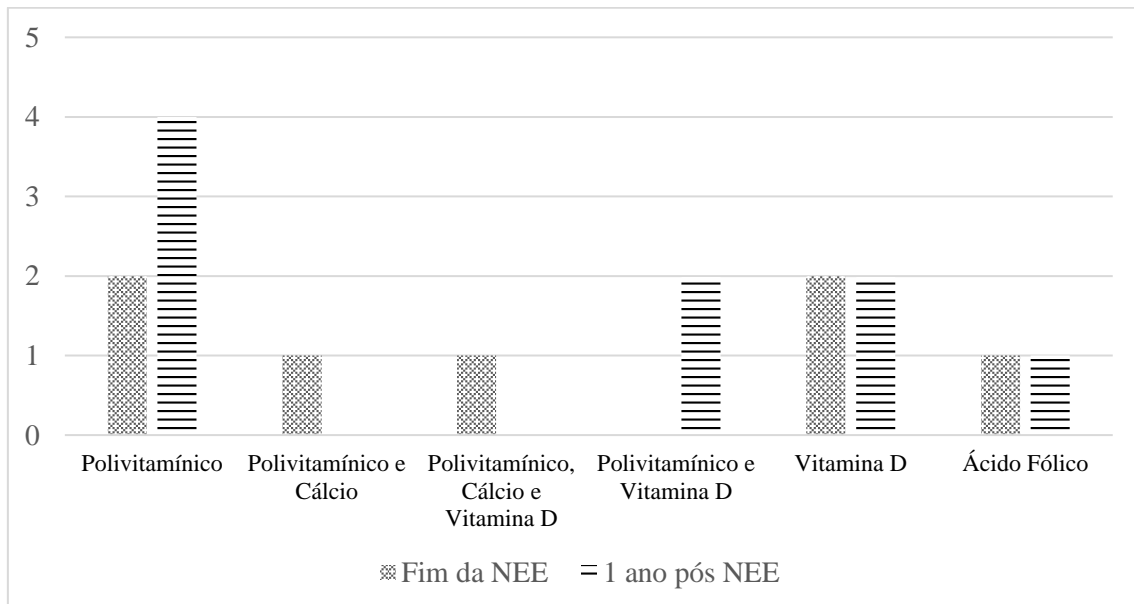
No que respeita à terapêutica farmacológica (Gráfico 1), verificou-se que em M6/8, 5 pacientes (29,4%) se encontravam sob azatioprina, 2 (11,8%) pacientes messalazina, 4 (23,5%) sob terapêutica combinada de azatioprina e messalazina e 1 (5,7%) sob terapêutica combinada de messalazina e metotrexato. No M1A, 6 (35,3%) pacientes efetuavam terapêutica com azatioprina, 1 (5,7%) paciente com messalazina, 7 (41,2%) terapêutica combinada de azatioprina e messalazina, 1 (5,7%) paciente iniciou terapêutica biológica e 1 (5,7%) paciente teve de se recorrer a corticosteroides.

Gráfico 1. Terapêutica Farmacológica após as 6-8 semanas de NEE e após 1 ano de terapêutica com NEE.



Do ponto de vista da suplementação nutricional (Gráfico 2), verificou-se que em M6/8, 2 (11,8%) pacientes estavam a tomar um polivitamínico, 1 (5,7%) paciente estava a tomar o polivitamínico em conjunto com suplemento de cálcio, 1 (5,7%) paciente estava a tomar o polivitamínico, suplemento de cálcio e suplemento de vitamina D, 2 (11,8%) pacientes encontravam-se a fazer suplementação apenas com vitamina D e 1 (5,7%) paciente encontrava-se a tomar ácido fólico. No M1A, 4 (23,5%) pacientes encontravam-se a tomar um polivitamínico, 2 (11,8%) pacientes tomavam um polivitamínico juntamente com vitamina D, 2 (11,8%) pacientes tomavam apenas vitamina D e 1 (5,7%) paciente tomava ácido fólico.

Gráfico 2. Suplementação Nutricional após as 6-8 semanas de NEE e após 1 ano de terapêutica com NEE.



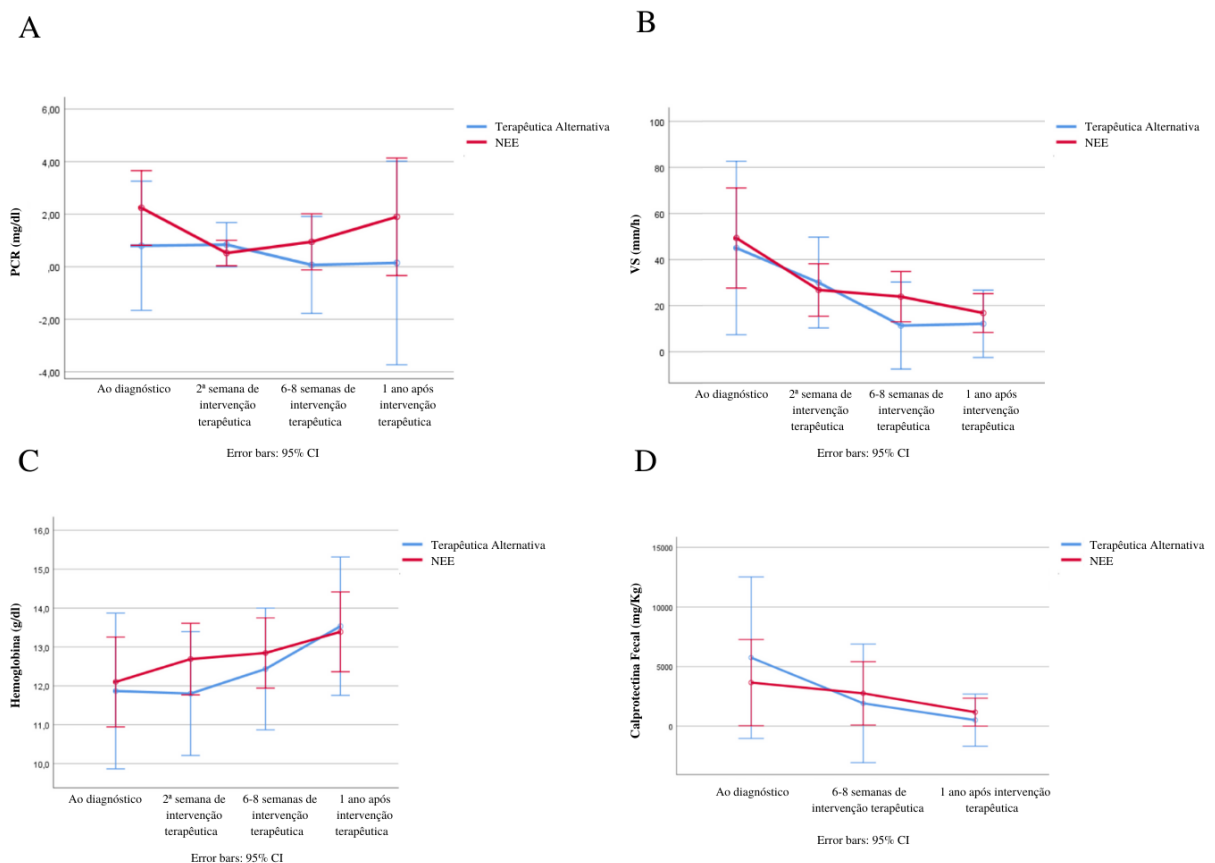
4.6 Diferenças entre os pacientes com NEE e terapêuticas alternativas

Secundariamente, procurou apreciar-se eventuais diferenças entre os pacientes que terminaram a terapêutica com NEE e aqueles em que foi necessário realizar terapêuticas alternativas, nomeadamente, corticosteroides, quer por falta de adesão, quer por falta de resposta à NEE. Uma vez que há uma grande diferença na dimensão das respetivas amostras que realizaram as diferentes modalidades terapêuticas (17 NEE vs 4 terapêuticas alternativas), não foi possível encontrar diferenças estatisticamente significativas, não permitindo consequentemente retirar ilações. Contudo, a figura 4, dá

uma visão da diferente evolução dos parâmetros bioquímicos entre estes dois grupos de pacientes.

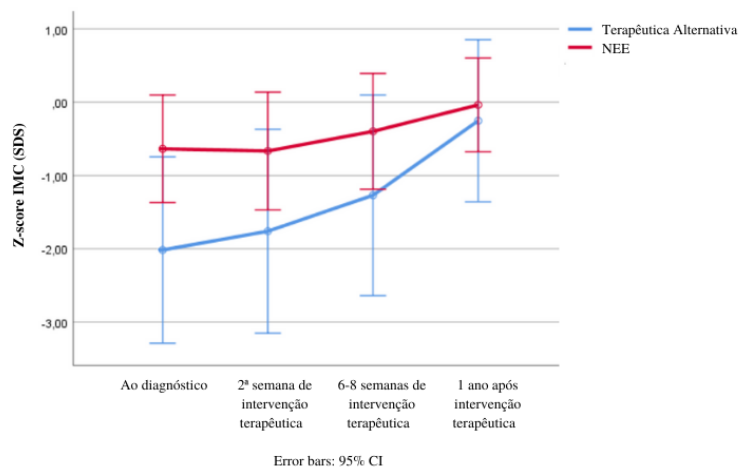
Os valores da PCR (A) apresentam um aparente aumento um ano após NEE, contrariamente aos doentes que cumpriram terapêuticas alternativas. Os valores de VS (B) e os valores de calprotectina fecal (D) parecem ter uma evolução semelhante em ambas as modalidades terapêuticas, apresentando apenas ligeiras diferenças em momentos específicos. No que respeita à hemoglobina (C), podemos verificar que, aparentemente, os valores iniciais são semelhantes entre os 2 grupos, parecendo haver uma melhoria mais precoce destes valores na presença de terapêutica com NEE. Porém, ao fim de 1 ano, ambas as terapêuticas aparentam alcançar valores semelhantes, com uma ligeira melhoria dos pacientes sujeitos a terapêuticas alternativas.

Figura 4. Comparação dos parâmetros bioquímicos entre os pacientes que terminaram a terapêutica com NEE (n=17) e os que utilizaram terapêuticas de indução da remissão alternativas (n=4)



Por sua vez, no que respeita à evolução do Z-score do IMC entre pacientes que terminaram terapêutica com NEE e pacientes que tiveram de recorrer a outras terapêuticas, podemos perceber que, aparentemente, os pacientes sujeitos a NEE partiram de um ponto de partida mais favorável, apresentando valores de Z-score de IMC superiores aos de indivíduos que não seguiram esta terapêutica até ao fim. Verificaram-se aparentes melhorias em ambos os grupos em todos os momentos de avaliação, mantendo-se o grupo de pacientes sujeito a NEE com um Z-score superior ao fim de ano. (Figura 5).

Figura 5. Comparação do Z-score de IMC entre os pacientes que terminaram a terapêutica com NEE (n=17) e os que utilizaram terapêuticas de indução da remissão alternativas (n=4).



5. Discussão

A nutrição tem reconhecidamente dois importantes papéis na DC em idade pediátrica. Por um lado, através da recomendação da NEE como terapêutica de primeira linha para indução da remissão da doença, e por outro, através da NEP para corrigir eventuais défices energéticos e de macro e micronutrientes (11)(14)(37), uma vez que a presença de défices nutricionais pode influenciar os resultados clínicos e afetar o sistema imunitário, a reparação de tecidos, o mecanismo de defesa contra o stress oxidativo, a maturação sexual e o crescimento, o balanço azotado, o aumento ósseo e a morbidade pós-operatória (40). Porém, apesar da oportunidade única para intervir ao nível da terapêutica nutricional, algumas consequências da desnutrição, neste grupo etário, podem ser irreversíveis (23), tornando-se imprescindível uma abordagem individualizada que dê uma resposta precoce e eficaz a estas questões (3).

Adicionalmente, a DC tem sido associada a uma redução da qualidade de vida devido aos tratamentos, à atividade da doença, à necessidade de hospitalizações, às alterações no crescimento e aos potenciais efeitos psicológicos (48)(56). A este nível, a NEE tem sido considerada uma opção terapêutica associada a melhor qualidade de vida em crianças e adolescentes, mesmo quando é necessário recorrer a SNG (56). Dois dos motivos pelos quais existe esta associação poderão incluir a quase ausência de efeitos adversos e o menor impacto na vida diária da criança e adolescente (49).

Ao longo dos anos, os benefícios atribuídos à NEE foram-se consolidando, levando as “*guidelines*” a ser consistentes quanto à recomendação desta terapêutica para indução da remissão da DC sempre que possível (14)(36)(38)(57). O presente estudo responde de forma positiva a estas orientações, evidenciando uma taxa de remissão em cerca de 94% (16/17) dos pacientes que finalizaram o tratamento entre as 6 e 8 semanas preconizadas, verificando-se uma boa tolerância e ausência de efeitos secundários. Este resultado é concordante com as taxas de remissão descritas na literatura (14)(20)(48). Apesar das dificuldades no cumprimento deste tratamento (57), apenas uma pequena parte da amostra não aderiu ao mesmo, por falta de tolerância e recusa de SNG (9,5%).

Além de apresentar resultados semelhantes aos dos corticosteroides, a NEE, nos últimos anos, tem sido também comparada à terapêutica biológica, em termos de eficácia (36). Deste modo, estas terapêuticas mais agressivas apenas devem ser recomendadas quando a NEE não é uma opção ou quando há ausência de resposta à mesma (11).

Vários estudos procuraram perceber se o fenótipo da doença poderia prever a resposta à NEE contudo, os resultados têm sido conflituosos (19).

No que respeita à localização da inflamação, uma meta-análise da Cochrane (58) demonstrou a efetividade da terapêutica com NEE independentemente do local do lúmen envolvido, e, apesar de alguns estudos, como o de de Bie et al (49), verificar uma taxa de remissão superior (88%) em pacientes com doença ileal e doença ileocecal, comparativamente a crianças com envolvimento do cólon de forma isolada (50%), estudos mais recentes levam à recomendação da NEE a todos os pacientes independentemente da localização da doença no TGI (14)(36)(59). Assim, segundo as “*guidelines*”, os pacientes são elegíveis para NEE se a sua doença tiver um comportamento puramente inflamatório (B1), com uma atividade ligeira a moderada, independentemente da localização da doença (57). Contudo, nos últimos anos, tem surgido um número crescente de publicações que demonstram que a NEE também pode ser útil na DC com um comportamento complicado (B2 – estenosante; B3 – penetrante; B2+B3 – estenosante e penetrante) (60). No presente estudo foram também incluídos pacientes com comportamento estenosante (2, 10,5%) e estenosante e penetrante (2, 10,5%). Todos eles alcançaram a remissão completa, à exceção de 1 paciente, que apenas alcançou remissão parcial. Reforçando, assim, que a NEE pode desempenhar um papel mais vasto que apenas na doença luminal (60).

O comportamento da doença pode ser, contudo, responsável por um Z-score de IMC mais desfavorável ao diagnóstico. Vasseur F. et al (35), verificaram uma associação significativa entre o comportamento estenosante e o IMC reduzido ao diagnóstico, que se deveu, provavelmente, à redução da ingestão oral e/ou vômito, uma vez são sintomas característicos deste tipo de comportamento. Apesar de no presente estudo não se ter verificado uma associação significativa entre o Z-score de IMC ao diagnóstico e o comportamento da doença, foi possível verificar uma tendência para que os pacientes com doença com comportamento inflamatório tivessem um Z-score de IMC superior aos restantes, com um comportamento estenosante e estenosante e penetrante.

O atraso no diagnóstico da DC constitui um potencial fator de risco para a altura final dos pacientes (61). Schoepfer A et al (24), realizaram uma avaliação sistemática do tempo necessário para o diagnóstico de DC em idade pediátrica. Eles concluíram que em crianças com DC, a mediana do tempo desde o início do(s) primeiro(s) sintoma(s) até ao diagnóstico foi de, aproximadamente, 4 meses (24). No presente estudo, verificou-se um atraso no diagnóstico de, em média, $154,8 \pm 127,9$ dias, o que corresponde a

aproximadamente, 5 meses, aproximando-se do estudo anteriormente citado. Contudo, outros estudos, referem uma média de atraso no diagnóstico superior, que pode variar entre 7 a 11 meses (3)(23).

O atraso no diagnóstico pode derivar de sintomas vagos e/ou ligeiros (por exemplo desconforto abdominal ocasional), da presença de sintomas extra gastrointestinais prévios a qualquer outro sintoma (3), e de valores normais dos parâmetros bioquímicos (52). Num estudo (25), a “tríade clássica” de sintomas da DC esteve presente apenas num quarto dos pacientes ao diagnóstico. Contrariamente, a observação da amostra do presente estudo, demonstra a presença destes sintomas em que cerca de 73,7% (n=14) dos pacientes. Por outro lado, foi reportado que cerca de 35% de pacientes em idade pediátrica têm pelo menos uma manifestação extra gastrointestinal (23), porém no presente estudo, a presença deste tipo de manifestações foi inferior, ocorrendo em cerca de 26,3% (n=5) dos pacientes.

Deste modo, devido à dificuldade no diagnóstico, estima-se, que à apresentação inaugural, cerca de 46% das crianças e adolescentes exiba alterações no crescimento linear e 85% perda de peso (20). O presente estudo confirmou esta tendência no que respeita à perda de peso, sendo que cerca de 84,2% dos pacientes (n=16) apresentou perda de peso ao diagnóstico.

No que respeita à presença de malnutrição ao diagnóstico, verificou-se que cerca de 21,1% (n=4) apresentaram um Z-score de IMC inferior a -2 SDS. Este valor foi ligeiramente inferior ao verificado por Vasseur F. et al (35), no qual 32% (84) dos pacientes demonstraram um Z-score de IMC inferior a -2 SDS, porém superior aos resultados apresentados por Hartman C. et al, que verificaram que o estado nutricional dos seus participantes foi francamente positivo, com apenas de 10% dos pacientes com desnutrição (40). Aproximam-se, porém, do estudo de Hojsak I. et al (50), no qual 20,7% (19) dos pacientes estavam desnutridos ao diagnóstico.

Os resultados do presente estudo estão, então, de acordo com outros estudos (41)(50)(62) na medida em que a maioria dos pacientes (15, 78,9%) apresentou um Z-score de IMC indicador de normoponderalidade, ao diagnóstico. Contudo, nenhum paciente apresentou excesso de peso nem obesidade, contrariando a tendência para um aumento desta forma de malnutrição na DC (36). Carbonell F. e Chandan O. (62), no seu estudo, colocaram a hipótese de que o atraso no diagnóstico poderia fazer com que crianças com obesidade alcançassem um Z-score de IMC normoponderal devido à perda de peso que ocorre regularmente, levando a que esta problemática seja subestimada.

Torna-se essencial que tanto os pacientes bem nutridos como os pacientes malnutridos tentem alcançar a ingestão calórica recomendada e as recomendações diárias de vitaminas e micronutrientes para a idade, identificando simultaneamente os défices calóricos e nutricionais específicos em crianças e adolescentes com DII (37).

Cameron F et al (63) verificaram que cerca de 10% dos pacientes apresentavam baixa estatura (Z-score da altura para a idade ≤ -2 SDS) ao diagnóstico. No presente estudo, contrariamente ao expectável, não foram observados quaisquer pacientes com Z-score inferior -2 SDS.

Assim que é tomada a decisão de avançar com a NEE como terapêutica de indução da remissão da DC, é necessário considerar algumas questões: as necessidades energéticas dos pacientes, a via de administração e a duração da terapêutica (20).

As fórmulas poliméricas são recomendadas, porém não há nenhuma “*guideline*” clara sobre a composição exata da fórmula nem sobre a forma de administração (49), de modo a alcançar a resposta clínica máxima (19). Estas fórmulas providenciam essencialmente nutrientes (macro e micro) em proporções comparáveis às consumidas por indivíduos saudáveis, de modo a mimetizar uma dieta típica (64). Estão comercialmente disponíveis um amplo espectro de fórmulas e a escolha da mesma é influenciada por fatores periféricos tais como as comorbilidades do paciente e o volume (19)(64).

Apesar do aumento das necessidades nutricionais relacionadas com os rápidos períodos de crescimento ao longo da infância e adolescência, muitos pacientes com DII em idade pediátrica demonstram paradoxalmente redução de apetite, aumento do metabolismo e redução da capacidade absorptiva (23). Alguns estudos, como o de Wisikin A et al (65) demonstram que o GER não está aumentado durante a fase ativa da DC e, por esse motivo, as equações preditivas para calcular o GER são adequadas para estimar as necessidades energéticas em todos os estadios da doença (11). Apesar de esta questão ainda não estar totalmente clarificada, sugere-se que esta semelhança se deve a alterações da composição corporal em vez de ao hipermetabolismo encontrado nas crianças com DC (36). Isto significaria que a perda de peso pode ser originada pela ingestão dietética inadequada para responder às necessidades normais durante os períodos de atividade da doença (43). Assim, parece ser mais importante a reposição de uma ingestão energética e nutricional suficiente e adequada, devendo os pacientes ser monitorizados cuidadosamente (36). Outro motivo pelo qual o GER pode não estar alterado é a redução da atividade física dos pacientes ao diagnóstico comparativamente a crianças saudáveis (11).

As equações preditivas recomendadas para esta faixa etária são a equação de Schofield (1985) e a de Henry (2005) (54), contudo, a equação de Schofield é a mais indicada para pacientes com DII (55). Ao GER deve ser adicionado um PAL, baseado no nível de atividade usual da criança. Isto irá proporcionar um objetivo de volume que pode ser considerado como volume diário mínimo (20).

De forma consequente, as “*guidelines*” mais recentes (36)(38), afirmam que, no geral, as necessidades energéticas e de macronutrientes dos pacientes com DII são semelhantes às de indivíduos saudáveis (36)(43). Assim, a recomendação do volume para a NEE deve ter em conta vários fatores como a densidade das fórmulas poliméricas, que podem ser tanto isocalóricas (1kcal/ml) ou hipercalóricas (1,5kcal/ml) (50), e a sua composição nutricional, podendo ocorrer várias combinações diferentes entre estes tipos de fórmula afim de alcançar os requerimentos energéticos e nutricionais diários e a saciedade, durante o período do tratamento (11).

Após o cálculo das necessidades nutricionais dos doentes, as seria recomendada, em média, uma ingestão de 52 ± 7 kcal/kg de peso corporal. Porém, a ingestão energética dos doentes incluídos neste estudo foi um pouco inferior a estas recomendações, sendo que apenas 15,8% dos pacientes tiveram uma ingestão calórica igual ou superior a 100% do valor calculado. Estes valores ficam aquém da ingestão energética verificada noutros estudos, como o estudo de Gavin et al (59), em que 82% dos pacientes tiveram uma ingestão calórica superior ao recomendado. Ainda assim verificaram-se melhorias significativas no que respeita ao Z-score do IMC no fim do tratamento ($p = 0,022$), não se verificando nenhuma correlação entre a ingestão energética e o Z-score do IMC nesse momento. No estudo de Lafferty L. et al (8), 59% alcançaram > 90% das suas necessidades energéticas durante o tratamento com NEE, e 98% alcançaram > 90% das necessidades proteicas. No fim da terapêutica, foi observada uma média de ganho de peso foi de $4,4 \pm 3,2$ kg. O aumento ponderal foi, assim, maior do que o verificado no presente estudo, em que se verificou um ganho médio de $1,71 \pm 1,62$ kg no fim da terapêutica com NEE. Esta observação pode, eventualmente, dever-se às diferenças da ingestão energética, uma vez que a ingestão proteica foi semelhante em ambos os estudos.

Assim, pôde verificar-se que, apesar de uma ingestão energética um pouco desadequada, o presente estudo corrobora os dados de estudos prévios, como o de Vasseur F. et al (35) e de Bie C et al (49), no que respeita aos efeitos benéficos da NEE no Z-score do IMC. Vasseur F et al (35) verificaram, ainda, que um comprometimento do estado nutricional (especificamente o IMC) ao diagnóstico e “*follow up*” máximo foi

significativamente associado ao género feminino, contudo, no presente estudo não foram encontradas diferenças significativas entre o Z-score do IMC entre os pacientes do género feminino e masculino em nenhum momento da avaliação.

Apesar de as necessidades médias estimadas para a ingestão de proteína serem semelhantes para os pacientes com DII e os indivíduos da mesma faixa etária saudáveis, durante a fase ativa da doença estas podem estar aumentadas (36). Na inflamação ativa a resposta proteolítica e catabólica justifica um aumento da ingestão proteica para 1,2-1,5g/kg de peso corporal, voltando a 1g/kg na remissão, semelhante a indivíduos saudáveis (11). No presente estudo, verificou-se que a ingestão proteica estava ajustada a estas recomendações, sendo mesmo ligeiramente superior, tendo havido uma ingestão média de $1,7 \pm 0,4$ g/kg de peso corporal.

No que respeita aos restantes nutrientes, não há estudos que demonstrem diferenças nas necessidades de HC (45-60% do VET) e gordura (20-25% do VET) em pacientes em idade pediátrica comparativamente a crianças saudáveis (36). No presente estudo, verificou-se que a ingestão de HC estava dentro das recomendações, constituindo cerca de 50% do VET. Porém a ingestão de gordura encontrou-se um pouco acima das recomendações para a idade, constituindo 34,8% do VET. Isto, eventualmente, deveu-se ao conteúdo de gordura das fórmulas poliméricas recomendadas para a NEE (38) que contêm, aproximadamente, 60% de HC, 15-20% de proteína e 30-40% de gordura (19)(64).

A evidência pediátrica existente, tem demonstrado que a NEE proporciona melhorias superiores no estado nutricional comparativamente aos corticosteroides (11)(49). Neste estudo é possível verificar que de facto em todos os momentos de avaliação os pacientes sujeitos a NEE apresentam valores de Z-score do IMC superiores aos de pacientes sujeitos à corticoterapia, porém estes valores não são estatisticamente significativos.

Vários marcadores laboratoriais têm vindo a ser avaliados para fins de diagnóstico, avaliação da atividade da doença, risco de complicações, e para a previsão da progressão da doença e recaídas com algum sucesso, dando um importante contributo na gestão da DII. O marcador “ideal” não deve ser invasivo e deve conseguir identificar, de forma segura, os pacientes em risco de recaída e intervenções cirúrgicas, que necessitem inicialmente de tratamentos mais agressivos. Alguns parâmetros bioquímicos têm apresentado uma correlação positiva com a atividade da doença na DC. Nestes incluem-se a PCR, a VS, entre outros (31)(66). Contudo, em crianças e adolescentes que apresentem atividade ligeira da doença, foram encontrados valores normais de plaquetas,

VS, albumina ou hemoglobina em 21% dos casos. Verificando-se, assim, que este grupo de pacientes tem resultados normais mais frequentemente que pacientes com DC moderada ou grave (52).

A calprotectina fecal é a ferramenta mais sensível para o diagnóstico de DII inaugural comparativamente aos marcadores séricos de inflamação previamente identificados (4), e, por esse motivo tem sido um biomarcador muito utilizado como rastreio da avaliação da atividade da DII, e a sua normalização significa que ocorreu cicatrização da mucosa (3). As suas concentrações elevadas representam um marcador de inflamação intestinal com elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DII, direcionando de forma precoce os pacientes com necessidade de exames mais invasivos (10)(24)(66)(67). Este parâmetro pode ser particularmente útil em crianças com sintomas ou sinais não específicos (ex: anemia, PCR ou VS elevadas), permitindo um diagnóstico de inflamação intestinal, discriminando a DII de outras condições inflamatórias extraintestinais e/ou de condições intestinais não inflamatórias (4). Em pacientes com um diagnóstico estabelecido de DC, a calprotectina fecal relaciona-se positivamente com a atividade endoscópica e é um biomarcador útil para monitorizar a atividade da doença, avaliar a resposta à terapêutica, prever recaídas clínicas e recorrência pós operatória (10). Contudo, os níveis elevados de Calprotectina fecal não permitem distinguir as diferentes causas de inflamação intestinal, o tipo de DII, a localização da doença, podendo ocorrer em crianças e adolescentes aparentemente saudáveis (4) e também noutras condições inflamatórias (3).

Num estudo multicêntrico prospetivo, levado a cabo por Shaoul R et al (68), verificou-se que a calprotectina fecal estava elevada em 95% dos pacientes ao diagnóstico comparativamente a 86,6% da PCR e 83,3% da VS. Cerca de 5% das crianças com doença ativa tiveram valores normais de calprotectina fecal ao diagnóstico, comparativamente a aproximadamente 15% tanto para a PCR como para a VS, demonstrando que não há nenhum biomarcador perfeito, mas que a combinação de pelo menos dois marcadores permite obter taxas de deteção superiores. Os resultados deste estudo também sugerem que a calprotectina fecal é independente da idade, género e localização da doença. No presente estudo, é possível verificar que a maioria dos participantes apresentava valores anormais de todos os parâmetros bioquímicos ao diagnóstico, sugerindo a presença de inflamação. A hemoglobina, contudo, foi observada como estando baixa em apenas 52,6% (n=10) dos pacientes, o que significa que quase metade dos pacientes apresentou valores normais deste parâmetro. Valores elevados da PCR foram observados de forma

mais expressiva, contudo, 26,3% (n=5) dos pacientes apresentou valores normais ao diagnóstico, o que se afasta do previsto anteriormente. A VS e a calprotectina fecal estiveram aumentados em praticamente todos os pacientes (17, 89,5%). Estes valores podem, eventualmente, justificar-se, pois, a maioria da amostra (10, 52,6%) apresentava doença ligeira, que pode, então, ter promovido uma normalização de alguns destes fatores.

Além da melhoria do estado nutricional, a NEE leva, também, a uma rápida normalização dos marcadores de inflamação sistêmica (53). O estudo conduzido por Borrelli O et al (46), proporcionou aos seus participantes um volume de fórmula polimérica, que variou entre os 1500-3000ml/dia, com uma composição de 14% de proteína, 44% de HC e 42% de gordura, e uma densidade calórica de 1kcal/ml, para alcançar 120-130% das suas necessidades energéticas diárias. Em apenas 2 semanas após o início do ensaio, tanto os valores de PCR ($p<0,05$) como de VS ($p<0,01$) decresceram significativamente comparativamente ao diagnóstico. Os resultados do presente estudo foram semelhantes no que respeita à VS, que, ao fim de 2 semanas de tratamento também obteve uma redução significativa ($p=0,002$). No que respeita à PCR apenas se verificaram melhorias significativas no fim do tratamento, às 6-8 semanas ($p=0,021$)

Já no estudo de de Bie C et al (49), houve uma melhoria significativa na VS ($p<0,001$), PCR ($p<0,001$) no fim da terapêutica. Os níveis de hemoglobina não variaram significativamente durante o tratamento com NEE. O mesmo se verificou no presente estudo, uma vez que tanto os valores de VS ($p=0,001$) e PCR ($p=0,021$) melhoraram significativamente no fim da terapêutica com NEE, com a exceção da hemoglobina que, apesar dos seus valores terem aumentado no fim da NEE, este aumento não foi significativo. Contrariamente, Gerasimidis et al. (69) verificaram, após 8 semanas de tratamento com NEE, um aumento significativo dos valores de hemoglobina.

Numa meta-análise (53), foi demonstrado que tanto a NEE como os corticoides normalizam de forma rápida os marcadores de inflamação sistêmica, sem diferenças significativas (11). Também Borrelli O et al (46) não verificaram diferenças significativas entre os pacientes que realizaram terapêutica de indução com NEE e com corticosteroides no que respeita aos valores finais de PCR e VS. Além disso, Levine et al (53) associaram níveis mais baixos de calprotectina fecal ao uso de corticosteroide comparativamente à NEE, no fim do tratamento. Apesar de não se poderem tirar conclusões acerca da utilização da NEE comparativamente ao uso de corticosteroides no presente estudo, é

possível verificar uma aparente concordância com estes resultados no presente estudo no que respeita à VS e à calprotectina fecal.

Além da indução da remissão, outro dos objetivos da terapêutica da DII é, também, a prevenção de recaídas (46). A duração da remissão após NEE ainda não foi bem determinada (36).

A terapêutica de manutenção pode ser iniciada ainda durante o período de NEE, contudo o melhor momento para a iniciar é controverso e largamente determinado pelas necessidades e preferências dos doentes (1,5) (11). Os imunossuppressores tais como as tiopurinas (azatioprina ou 6-mercaptopurina) e o metotrexato são utilizados como terapêutica de manutenção ou em conjunto com outras terapêuticas, como é o caso da NEE e dos biológicos, para otimizar os resultados (3). As tiopurinas têm apresentado benefícios modestos na manutenção da remissão e menor necessidade de cirurgia. Estas são geralmente mais utilizadas que o metotrexato, sendo este apenas utilizado em pacientes em risco de piores resultados ou na falha das tiopurinas (10).

No estudo de de Bie et al (49) a mediana do tempo desde o fim da terapêutica com NEE até à recaída foi de 20,6 semanas, o que corresponde a, aproximadamente, 5 meses. Neste estudo, apesar do uso frequente e precoce de azatioprina como terapêutica de manutenção, cerca de 59% dos pacientes recaíram no primeiro ano após o tratamento com NEE. As recaídas foram tratadas com corticosteroides em mais de metade dos casos (55%). No presente estudo verificou-se, que a remissão durou, em média, $6,9 \pm 2,8$ meses, sendo que cerca de 41,2% dos pacientes que terminaram a NEE recaíram no primeiro ano, observando-se um maior tempo até à primeira recaída, do que no estudo previamente citado. De igual modo, a azatioprina foi também um fármaco de manutenção muito utilizado. No que respeita à terapêutica utilizada para nova indução pôde verificar-se a utilização de corticoides em 42,9% dos pacientes. Porém, apesar de uma menor utilização deste tipo de fármaco no presente estudo, continua a ser difícil evitar esta terapêutica a longo termo neste grupo de pacientes (49). Noutro estudo (8), 13 pacientes (46%) que receberam NEE experienciaram recaídas clínicas no primeiro ano após o tratamento, e noutro a mediana de tempo até à primeira recaída foi de 6,5 meses, valores mais próximos dos observados no presente estudo (63).

Apesar das recaídas observadas, após o primeiro ano de terapêutica com NEE, verificaram-se melhorias significativas em todos os parâmetros avaliados: hemoglobina ($p=0,001$), VS ($p=0,001$), calprotectina fecal ($p=0,018$) e Z-score do IMC ($p=0,003$), com a exceção da PCR, como, de resto, também tem sido reportado na literatura (8).

A baixa estatura e as preocupações acerca da altura na idade adulta podem causar uma considerável ansiedade nos pacientes e nos seus pais, particularmente porque o pico do diagnóstico ocorre durante a adolescência. É sugerido que quando há déficit de crescimento ao diagnóstico devido ao crescimento subnormal após o início dos sintomas, o potencial de crescimento possa estar comprometido. Apesar da intervenção nutricional poder atuar ao nível dos efeitos adversos verificados no crescimento, o atraso de crescimento permanente não é invulgar em crianças e adolescentes com DC (37). Reduzir o tempo de atraso do diagnóstico poderia melhorar a altura final em doentes com DC em idade pediátrica, e, apesar do prognóstico de crescimento para a maioria das crianças ser relativamente bom, há um subgrupo que tem um maior risco de déficit na altura a longo prazo, e que, por isso, possa requerer uma vigilância e seguimento mais intensivos (61). Assim, a alteração do crescimento linear pode persistir numa proporção significativa de pacientes com DC independentemente da modalidade de tratamento, e resultar na reduzida altura final na idade adulta em 11 a 35% dos pacientes, com uma diferença média de 7cm a menos do potencial genético de altura. Estima-se, assim, que aproximadamente 20-30% de crianças e adolescentes com DC serão, então, adultos com uma estatura anormalmente baixa (46).

Como referido anteriormente, o presente estudo não identificou qualquer paciente com déficit de crescimento ao diagnóstico, porém, após 1 ano da NEE, apesar de não ser significativo, verificou-se, em 9 doentes, uma redução do Z-score da altura para a idade, o que contrasta com o estudo de Lafferty L et al, que verificou, após 1 ano da terapêutica com NEE, um aumento, não significativo, do Z-score da altura para a idade (8).

Müller KE et al (31) verificaram que ao fim do primeiro ano de tratamento cerca de 51,7% crianças era tratada com azatioprina. Porém, também a messalazina se tem tornado um tratamento popular com toxicidade reduzida para a doença moderada (31). Ambas foram as mais utilizadas como terapêutica de manutenção, quer de forma isolada, quer em conjunto.

Pacientes em risco de ou com deficiências de micronutrientes identificados requerem suplementação vitamínica e mineral baseada no grau de deficiência e nas considerações clínicas. A preocupação com o déficit de ácido fólico em pacientes com DII, especialmente em doentes que são tratados com medicamentos que interferem com o metabolismo do folato (ex: metotrexato), levou ao tratamento empírico de pacientes com DII com suplementação de folato (37). No presente estudo, o único paciente que realizou

suplementação com ácido fólico encontrava-se a fazer terapêutica de manutenção com metotrexato.

Apesar dos inúmeros benefícios já apontados à NEE, esta terapêutica apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, há uma grande heterogeneidade nos métodos praticados para implementação da NEE. Em segundo lugar, a natureza monótona e restritiva da dieta, a falta de palatibilidade e a eventual necessidade de SNG, relacionam-se frequentemente com as dificuldades em cumprir a terapêutica até ao fim, havendo uma recorrente desistência por parte dos pacientes, sobretudo adolescentes (48)(57). De modo a contornar estas problemáticas, o sucesso da NEE poderá ser potenciado por um apoio técnico, médico e nutricional dedicado, individualizado e frequente ao paciente e à família por parte da equipa multidisciplinar, particularmente em estádios mais precoces do tratamento, mas também ao longo de todo o processo (19)(26).

Adicionalmente têm surgido várias investigações com foco na melhoria da adesão a esta terapêutica. Melhorar a palatibilidade das fórmulas pode ser uma opção realista para contornar este problema (5). Por outro lado, a maximização dos efeitos imunomoduladores da NEE, através do aumento da atividade anti-inflamatória da NEE derivado da manipulação dos seus componentes, como por exemplo a glutamina, a arginina, a curcumina (5), o ómega 3 (70) e vitamina D (38), parece ser também uma opção muito promissora (5), uma vez que algumas investigações nesta área demonstraram uma redução na produção de citocinas e evidenciaram a cicatrização da mucosa em resposta à nutrição entérica associada a esta suplementação (19).

Considera-se, ainda, que o conteúdo e composição da gordura da fórmula possa ter uma influência positiva, derivada da potencial vantagem da utilização de fórmulas enriquecidas com TGF- β , que é uma citocina anti-inflamatória (49), podendo eventualmente apresentar uma maior taxa de remissão e cicatrização da mucosa e redução de citocinas pro-inflamatórias na mucosa (37).

Contudo, os estudos clínicos ainda não demonstram vantagens mensuráveis da fortificação das fórmulas com estes nutrientes imunoativos comparativamente às fórmulas poliméricas padrão, pelo que ainda não são recomendadas formalmente (5)(36)(38).

Além desta procura na melhoria da composição da NEE, também têm sido consideradas outras abordagens dietéticas como potenciais modalidades terapêuticas adjuvantes para a manutenção da remissão da DII, tais como a dieta de exclusão de HC específicos, a dieta anti-inflamatória, a dieta Low FODMAPs e a dieta do paleolítico

(3)(70). Contudo, ainda não existe evidência sólida e consistente que apoie qualquer uma destas abordagens. Esta investigação tem surgido no seguimento do estudo do mecanismo de ação através do qual a alteração do microbioma intestinal poderá afetar o desenvolvimento e a severidade da DII. Conhecer estes efeitos poderá, no futuro, fundamentar e encorajar determinadas alterações na dieta (3).

Reconhecem-se algumas limitações do presente estudo. Em primeiro lugar, a sua natureza retrospectiva e observacional, não permitiu a inclusão de grupo de controlo (estudo aberto, não controlado e não aleatorizado), sendo o recrutamento dos doentes sequencial. Por outro lado, a dimensão da amostra é relativamente pequena, minimizando a possibilidade de extrair eventuais ilações com relevância estatística. Outra limitação foi a inclusão de alguns pacientes com doença grave, que não seriam elegíveis formalmente para NEE segundo as “*guidelines*”. Adicionalmente, não foi possível avaliar com precisão a “*compliance*” à terapêutica com NEE nos vários momentos de avaliação, pois apenas estavam disponíveis dados descritivos sobre a tolerância e adesão à ingestão energética. Por fim, para o cálculo das necessidades energéticas recomendadas, o nível de atividade física não foi avaliado numa base individual.

Contudo, apesar destas limitações reconhecidas, os resultados obtidos são consistentes com a evidência pediátrica atual no que diz respeito tanto à taxa de indução da remissão clínica como à evolução dos parâmetros clínicos e bioquímicos, com excelente tolerância e ausência de efeitos adversos.

6. Comentário Final

Os resultados do presente estudo, que pretendeu avaliar preliminarmente a experiência recente de um centro pediátrico terciário na utilização da NEE na indução da remissão da DC em idade pediátrica, corroboram o seu excelente perfil de eficácia, tolerância e segurança neste grupo etário. Pode salientar-se a excelente taxa de remissão alcançada, como também verificar-se que apenas um número reduzido de pacientes não conseguiu levar a intervenção terapêutica até ao fim, reforçando que, apesar de ser uma dieta restritiva e com palatibilidade ainda subotimizada, é bem aceite entre as crianças e adolescentes.

Estes resultados associaram-se à melhoria e remissão concomitante dos vários parâmetros clínicos e analíticos observados ao longo da terapêutica com NEE e do ano de seguimento, com especial relevo, como expectável, para a evolução do estado nutricional. Convirá também ser sublinhado que é de especial importância a redução, ao máximo possível, do atraso no diagnóstico, uma vez que uma deteção e intervenção precoce é decisiva para a resposta ao tratamento e a severidade da doença.

Verificou-se, também, que o sucesso da NEE não se relacionou com a localização nem com a severidade da doença, oferecendo a eventual possibilidade de, no futuro, mais pacientes com doença grave poderem ser tratados com NEE, apesar de não constarem ainda nas recomendações atuais.

São, contudo, necessários mais estudos que permitam elucidar quanto à melhor composição exata das fórmulas, de modo a uniformizar o mais possível o protocolo de administração da NEE e maximizar os seus efeitos.

Nos últimos anos têm surgido investigações quer no sentido de complementar a NEE, como a fortificação de determinados nutrientes, quer no sentido de identificar nutrientes específicos que possam integrar uma dieta normalizada, oferecendo os mesmos resultados, sem as restrições associadas a esta modalidade terapêutica. Apesar de promissoras, nenhuma destas opções apresenta, no entanto, evidência suficiente, que permita a transposição para a prática clínica. Porém, o facto de a terapêutica nutricional integrar com grande relevância a abordagem e intervenção da DC, enfatiza o potencial papel da desregulação do microbiota intestinal e da sua modulação dietética (e de outros fatores associados ao estilo de vida) no desenvolvimento, exacerbação e controlo da DC.

7. Bibliografia

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10114):2769–78. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
2. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):581–9.
3. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:1–15.
4. Arie Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Salvatore Cucchiara JJ, de Ridder L, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. 2014; Available from: www.jpjn.org
5. Alhagahmad MH. Enteral Nutrition in the Management of Crohn's Disease: Reviewing Mechanisms of Actions and Highlighting Potential Venues for Enhancing the Efficacy. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(4):483–92.
6. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010;19(5):499-510.
7. Pons R, Whitten KE, Woodhead H, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Dietary intakes of children with Crohn's disease. *Br J Nutr*. 2009;102(7):1052–7.
8. Lafferty L, Tuohy M, Carey A, Sugrue S, Hurley M, Hussey S. Outcomes of exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2017;71(2):185–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2016.210>
9. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641–57.
10. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–55.
11. Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clinical Nutrition*. 2019.
12. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*

- [Internet]. 2015;110(4):564–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.50>
13. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2012;491(7422):119–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11582>
 14. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2014;8(10):1179–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>
 15. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314–21.
 16. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;
 17. Joossens M, Simoens M, Vermeire S, Bossuyt X, Geboes K, Rutgeerts P. Contribution of genetic and environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease in a large family with multiple cases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(5):580–4.
 18. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(5):776–84.
 19. Hansen T, Duerksen DR. Enteral nutrition in the management of pediatric and adult crohn's disease. *Nutrients*. 2018.
 20. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012.
 21. Alhagamhmad MH, Day AS, Lemberg DA, Leach ST. An overview of the bacterial contribution to Crohn disease pathogenesis. *J Med Microbiol*. 2016;65(10):1049–59.
 22. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(6):1489–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.009>
 23. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early

- childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2003 Sep [cited 2019 Aug 23];32(3):967–95, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562584>
24. Schoepfer AM, Vavricka S, Safroneeva E, Fournier N, Manser C, Frei P, et al. Systematic Evaluation of Diagnostic Delay in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):245–7.
 25. Escher JCI bowel disease in children and adolescents: R for diagnosis-TP criteria. *Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis—The Porto Criteria*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):1–7.
 26. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, Furman M, Rodrigues A, Russell RK. Management of Crohn’s disease. *Arch Dis Child*. 2016;101(5):475–80.
 27. Bie CI De, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM. Disease Phenotype at Diagnosis in Pediatric Crohn ’ s Disease : 5-year Analyses of the EUROKIDS Registry. :1–9.
 28. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents in Italy : Data from the Pediatric National IBD Register. 2008;14(9):1246–52.
 29. Frcpc MSS, Satsangi J, Frcp D, Mrcp TA. Toward an integrated clinical , molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. 2005;19(September).
 30. Fernandes MA, Verstraete SG, Garnett EA, Heyman MB. Addition of histology to the Paris classification of pediatric Crohn disease alters classification of disease location. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(2):242–5.
 31. Müller KE, Lakatos PL, Kovacs JB, Arato A, Varkonyi A, Nemes E, et al. Baseline characteristics and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):50–5.
 32. D WRBM, Beckett JM, D JWSM, D FKJM. DEVELOPMENT OF A CROHN ’ S DISEASE ACTIVITY INDEX National Cooperative Crohn ’ s Disease Study. *Gastroenterology* [Internet]. 1976;70(3):439–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80163-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80163-1)
 33. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn’s disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1991 May [cited 2019 Aug 28];12(4):439–47.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1678008>

34. Leach ST, Nahidi L, Tilakaratne S, Day AS, Lemberg DA. Development and assessment of a modified pediatric crohn disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):232–6.
35. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional status and growth in pediatric crohn’s disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol [Internet].* 2010;105(8):1893–900. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.20>
36. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):687–708.
37. Mallon DP, Suskind DL. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. 2010;10:335–9.
38. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2020;39(3):632–53.
39. Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, Miranda A, Tavares L, Moura-Santos P, et al. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn’s patients in the era of biologic therapy: A case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2551–6.
40. Hartman C, Marderfeld L, Davidson K, Mozer-Glassberg Y, Poraz I, Silbermintz A, et al. Food intake adequacy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):437–44.
41. Health N, Park NH, Hospital MM, Ontario E, Hospital JH, Clinic C. Body Mass Index in Children with Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease : Observations from Two Multicenter North American. 2007;(C):523–7.
42. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EOB. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study. *Gastroenterology [Internet].* 1993;105(3):681–91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90883-E](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(93)90883-E)
43. Forbes A, Escher J, ebuterne XH, Kłe S, Krznaric Z, ephane Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*

- [Internet]. 2017;36:321–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.0270261-5614/>
44. Brookes DSK, Briody JN, Davies PSW, Hill RJ. ABCD: Anthropometry, body composition, and Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1):113–7.
 45. Voitk AJ, Echave V, Feller JH, Brown RA, Gurd FN. Experience With Elemental Diet in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Is This Primary Therapy? *Arch Surg.* 1973;107(2):329–33.
 46. 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.
 47. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane database Syst Rev [Internet].* 2018 [cited 2019 Jul 30];4:CD000542. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29607496>
 48. Lawley M, Wu JW, Navas-López VM, Huynh HQ, Carroll MW, Chen M, et al. Global Variation in Use of Enteral Nutrition for Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):e22–9.
 49. de Bie C, Kindermann A, Escher J. Use of exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn’s disease in The Netherlands. *J Crohn’s Colitis.* 2013;
 50. Hojsak I, Matic K, Sila S, Trivić I, Mišak Z, Kolaček S. Characteristics of polymeric formula and route of delivery of exclusive enteral nutrition have no effect on disease outcome and weight gain in pediatric Crohn’s disease. *Clin Nutr.* 2019;
 51. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660–7.
 52. Mack DR, Langton C, Markowitz J, Leleiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory Values for Children With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. 2007;119(6).
 53. Levine A, Turner D, Gik TP, Dias JA, Veres G, Shaoul R, et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn’s disease: Evaluation of the porto IBD group “growth relapse and outcomes with therapy” (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(2):278–85.

54. Panel E, Nda A. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy. *EFSA J.* 2013;11(1):1–112.
55. Hill RJ, Lewindon PJ, Withers GD, Connor FL, Ee LC, Cleghorn GJ, et al. Ability of commonly used prediction equations to predict resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(7):1587–93.
56. Wall CL, McCombie M, Geary RB, Day S. Newly Diagnosed Crohn ' s Disease Treated with Standard Care or Enteral Nutrition : Psychological Outcomes over 6 Months. 2019;8140:7–13.
57. Rheenen PF Van, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper The Medical Management of Paediatric Crohn ' s Disease : an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. 2020;1–24.
58. Zachos M, Tondeur M, Am G. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn ' s disease (Review). 2008;(1).
59. Gavin J, Anderson CE, Bremner AR, Beattie RM, Gavin J. Energy intakes of children with Crohn ' s disease treated with enteral nutrition as primary therapy. 2005;337–42.
60. Adamji M, Day AS. An overview of the role of exclusive enteral nutrition for complicated Crohn ' s disease. *Intest Res.* 2019;17(2):171–6.
61. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset crohn's disease. *Pediatrics.* 2006;118(1):124–9.
62. Chandan FRMC and OC. Body Mass Index at Presentation of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(5):439–46.
63. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, Missiou D, Garrick V, Cardigan T, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):622–9.
64. Escuro AA, Hummell AC. Enteral Formulas in Nutrition Support Practice: Is There a Better Choice for Your Patient? *Nutr Clin Pract.* 2016;31(6):709–22.
65. Wiskin AE, Wootton SA, Cornelius VR, Afzal NA, Elia M, Beattie RM. No relation between disease activity measured by multiple methods and REE in childhood crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):271–6.
66. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-

- reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015;110(6):802–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.120>
67. Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and Fecal Calprotectin as Noninvasive Markers for Inflammatory Bowel Disease in Children. 2008;14(3):359–66.
 68. Shaoul R, Sladek M, Turner D, Paeregaard A, Veres G, Wauters GV, et al. Limitations of Fecal Calprotectin at Diagnosis in Untreated Pediatric Crohn ' s Disease. :21–4.
 69. Gerasimidis K, Barclay A, Papangelou A, Missiou D, Buchanan E, Tracey C, et al. The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(11):2411–22.
 70. Options CT, Published GJ. Diet as Adjunctive Treatment for Inflammatory Bowel Disease : Review and Update of the Latest Literature Introdução. 2019;(April).

ANEXOS

Anexo I. Dados Clínicos dos pacientes ao diagnóstico.

Características	n=19
Idade (média ± DP, anos)	14,1 ± 2,8
Mediana (min-máx)	14,2 (8,6-17,9)
Gênero, masculino/feminino (%)	10/9 (52,6%/47,4%)
História Familiar de DII	2 (10,5%)
Tempo até ao diagnóstico (média ± DP, dias)	154,8 ± 127,9
Mediana (min-máx)	91 (3-430)
Sintomas Gastrointestinais	
Perda de Peso, Dor Abdominal e Diarreia	14 (73,7%)
Perda de Peso e Dor Abdominal	2 (10,5%)
Dor Abdominal	2 (10,5%)
Ausência de sintomas	1 (5,3%)
Sintomas Extra Gastrointestinais	5 (26,3%)
Idade ao diagnóstico (anos)	
A1a (< 10 anos)	3 (15,8%)
A1b (10-17 anos)	14 (73,7%)
A2 (> 17 anos)	2 (10,5%)
Localização da doença	
L1 (doença ileocecal)	8 (42,1%)
L2 (doença colónica isolada)	2 (10,5%)
L3 (doença ileocólica)	9 (47,4%)
Envolvimento do TGI alto	
Presença	1 (5,3%)
Ausência	18 (94,7%)
Comportamento da doença	
B1 (inflamatório)	15 (78,9%)
B2 (estenosante)	2 (10,5%)
B3 (penetrante)	0 (0%)
B2B3 (estenosante + penetrante)	2 (10,5%)
Doença Perianal	
Presença	1 (5,3%)
Ausência	18 (94,7%)
Atraso no crescimento	
G1 (Presença)	0 (0%)
G2 (Ausência)	19 (100%)
Atividade da doença (PCDAI)	
Doença Ligeira (>10 - ≤27.5)	10 (52,6%)
Doença Moderada (>27.5 - ≤37.5)	4 (21,1%)
Doença Grave (>37.5)	5 (26,3%)

DP – Desvio Padrão; DII – doença inflamatória intestinal; TGI – trato gastrointestinal; PCDAI - *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*

Anexo II. Valores séricos dos parâmetros bioquímicos ao diagnóstico

Parâmetro Bioquímico	Valor normal n (%)	Valor anormal n (%)
Hemoglobina (g/dl)	9 (47,4%)	10 (52,6%) ^a
VS (mm/h)	2 (10,5%)	17 (89,5%) ^b
PCR (mg/dl)	5 (26,3%)	14 (73,7%) ^b
Calprotectina Fecal (mg/kg)*	0 (0%)	17 (89,5%) ^b

^avalor baixo; ^bvalor elevado

* Não foi possível verificar os valores de calprotectina fecal de 2 pacientes ao diagnóstico.

Anexo III. Diferenças dos parâmetros antropométricos entre pacientes do sexo feminino e masculino nos quatro momentos de avaliação.

Parâmetros	Z-score IMC			Z-score altura para a idade		
	Sexo Feminino	Sexo Masculino	Valor- <i>p</i>	Sexo Feminino	Sexo Masculino	Valor- <i>p</i>
	Média ± DP Mediana (min-máx)	Média ± DP Mediana (min-máx)		Média ± DP Mediana (min-máx)	Média ± DP Mediana (min-máx)	
M0	-1,02 ± 1,11 -0,69 (-3,18; 0,09)	-1,17 ± 1,11 -1,05 (-2,74; 0,88)	NS	-0,14 ± 1,33 -0,21 (-2,62; 1,47)	-0,50 ± 0,69 -0,17 (-1,59; 0,7)	NS
M2	-0,83 ± 1,02 -0,66 (-2,92; 0,16)	-0,92 ± 1,22 -1,15 (-2,8; 0,86)	NS	-0,26 ± 1,25 -0,24 (-2,62; 1,43)	-0,21 ± 0,50 -0,21 (-0,94; 0,68)	NS
M6/8	-0,55 ± 0,74 -0,48 (-2,23; 0,23)	-0,81 ± 1,26 -0,63 (-2,62; 0,86)	NS	-0,14 ± 1,15 -0,27 (-2,63; 1,42)	-0,51 ± 0,73 -0,28 (-1,68; 0,55)	NS
M1A	-0,13 ± 0,79 -0,1 (-1,51; 1,01)	-0,35 ± 0,36 0,14 (-1,98; 1,1)	NS	-0,18 ± 1,07 0,05 (-2,62; 1,15)	-0,67 ± 0,70 -0,58 (-1,8; 0,57)	NS

IMC – Índice de Massa Corporal; NEE: Nutrição Entérica Exclusiva;
 Teste-T para amostras independentes.