

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



***Crohn's Disease Exclusion Diet* na remissão da doença ativa em crianças e adultos -
uma revisão sistemática**

Inês Catita Correia

Orientador: Prof. Doutora Ana Catarina de Assunção Almeida Moreira

Coorientador: Mestre Maria da Graça Beraldo de Brito Raimundo

Documento provisório

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica

2023

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



***Crohn's Disease Exclusion Diet* na remissão da doença ativa em crianças e adultos -
uma revisão sistemática**

Inês Catita Correia

Orientador: Prof. Doutora Ana Catarina de Assunção Almeida Moreira

Coorientador: Mestre Maria da Graça Beraldo de Brito Raimundo

Documento provisório

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica

2023

“A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 20 de fevereiro de 2024.”

Agradecimentos

À minha Orientadora, e sempre Professora, Doutora Ana Catarina Moreira, por embarcar comigo nesta aventura. É para mim uma referência na área da nutrição, e aprender consigo é uma honra. Obrigada por acreditar em mim, e me guiar sempre no melhor caminho.

À minha Coorientadora, chefe e amiga, Dr.^a Graça Raimundo. Por todo o apoio e ânimo. Mas principalmente por ser um modelo na minha prática profissional. Se procuro dignificar, todos os dias, a profissão do nutricionista, é sem dúvida, pela sua inspiração e exemplo.

À Dr.^a Maria da Luz Antunes, pela ajuda fundamental na metodologia de pesquisa, e por toda a disponibilidade e profissionalismo demonstrados.

À minha colega Patrícia Oliveira, por ter aceite este desafio com prontidão, e por ter sido ajuda, apoio e motivação constantes. Foi um dos grandes pilares desta dissertação, e não há palavras suficientes que façam jus ao agradecimento que merece.

Ao meu colega e amigo, João Vasques. Por contar sempre com a sua presença, disponibilidade, incentivo e carinho, principalmente nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Benvinda e Cipriano, e ao meu irmão, Guilherme, por serem o meu porto seguro e a razão de tudo o que acontece na minha vida pessoal e profissional! Sem vocês este caminho não tinha sido possível.

Por último, mas nunca menos importante, ao Luís, meu companheiro e amigo. Por ser o meu suporte em tudo o que me proponho, e por me incentivar sempre a ser mais e melhor. E ainda, claro, por ser a minha maior referência e exemplo de força, na luta diária contra a Doença de Crohn!

Foi por mim. Mas foi graças a vocês.
Obrigada!

Resumo

Contextualização: A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal, que decorre essencialmente da interação entre fatores genéticos e ambientais. A influência da dieta na DC tem sido fortemente estudada, uma vez que, determinados componentes dietéticos parecem alterar a microbiota intestinal e a resposta imunitária, conduzindo à lesão do trato gastrointestinal. Este pressuposto fundamenta a atual terapêutica nutricional, a Nutrição Entérica Exclusiva (EEN), onde esses componentes são totalmente eliminados, conduzindo, principalmente em idade pediátrica, à remissão da doença ativa. No entanto, esta estratégia nutricional apresenta dificuldades na adesão e na manutenção. Assim, foi recentemente criada uma dieta com alimentos sólidos, baseada no mesmo pressuposto de exclusão, a *Crohn's Disease Exclusion Diet* em conjunto com Nutrição Entérica Parcial (CDED + PEN), e que pretende obter igualmente a remissão clínica da DC ativa, aumentando a adesão à dietoterapia.

Objetivos: Avaliar a evidência atual sobre a eficácia da abordagem nutricional CDED na remissão da doença ativa em crianças e adultos.

Metodologia: Esta revisão sistemática seguiu as recomendações PRISMA e foi submetida na PROSPERO, com o número CRD42022335076. As bases de dados utilizadas foram a *PubMed/MEDLINE*, *Cochrane Library*, *Scopus* e *Web of Science*. Os estudos foram analisados através da ferramenta *Rayyan – Intelligent Systematic Review*. Foram definidos como critérios de pesquisa, a implementação da CDED em crianças e/ou adultos com DC ativa em estudos que apresentassem resultados sobre a remissão clínica. Para a análise do risco de viés, foi utilizado o *software Cochrane RevMan*.

Resultados: Foram incluídos nove estudos, e em todos foram obtidos resultados promissores, com taxas de remissão da doença sempre superiores a 55%. *Outcomes* como a adesão à terapêutica, parâmetros bioquímicos (calprotectina fecal, proteína c-reativa e taxa de sedimentação de eritrócitos) e antropométricos (peso e índice de massa corporal), apresentaram igualmente resultados positivos.

Conclusão: A CDED + PEN parece ser uma alternativa viável para a remissão da doença ativa em crianças e adultos. Uma das principais vantagens deve-se ao facto de ser melhor tolerada do que a EEN, o que se traduz numa maior adesão. No entanto, são necessários mais estudos, nomeadamente, sobre a eficácia na remissão a longo prazo, os possíveis

riscos de deficiências nutricionais e o potencial efeito promotor de distúrbios do comportamento alimentar devido ao uso prolongado de uma dieta de exclusão.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Nutrição Entérica Exclusiva; Nutrição Entérica Parcial; Dieta de Exclusão da Doença Crohn; Remissão.

Abstract

Background: Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease, which is essentially the result of the interaction between genetic and environmental factors. The influence of diet on CD has been thoroughly studied, since certain dietary components seem to alter the gut microbiota and the immune response, leading to gastrointestinal tract lesions. This assumption underlies the current nutritional therapy, Exclusive Enteral Nutrition (EEN), where these components are totally eliminated, leading, mainly in pediatric age, to the remission of active disease. However, this nutritional strategy presents difficulties in adherence and maintenance. Therefore, a diet with solid foods has recently been created, based on the same exclusion assumption, the Crohn's Disease Exclusion Diet with Partial Enteric Nutrition (CDED + PEN), which also aims to achieve clinical remission of active CD, increasing adherence to diet therapy.

Objectives: To evaluate the current evidence on the efficacy of the CDED nutritional approach in the remission of active disease in children and adults.

Methodology: This systematic review followed PRISMA recommendations and was submitted in PROSPERO, with CRD number 42022335076. The databases used were PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus and Web of Science. The studies were analyzed using the Rayyan - Intelligent Systematic Review tool. Research criteria were defined as the implementation of CDED in children and/or adults with active CD in studies that presented results on clinical remission. Cochrane RevMan software was used to analyze the risk of bias.

Results: Nine studies were included and promising results were obtained in all of them, with disease remission rates always exceeding 55%. Outcomes such as adherence to therapy, biochemical parameters (fecal calprotectin, c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate) and anthropometric parameters (weight and body mass index) also showed positive results.

Conclusion: CDED + PEN seems to be a viable alternative for remission of active disease in children and adults. One of the main advantages is that it is better tolerated than EEN, which translates into higher adherence. However, more studies are needed, namely on the efficacy in long-term remission, the possible risks of nutritional deficiencies and the potential effect for eating disorders due to the prolonged use of an exclusion diet.

Keywords: Crohn's Disease; Exclusive Enteral Nutrition; Partial Enteral Nutrition; Crohn's Disease Exclusion Diet, Remission.

Siglas e Abreviaturas

AAR- Açúcares de Absorção Rápida

CDAI- *Crohn's Disease Activity Index* / Índice de Atividade da Doença de Crohn

CDED – *Crohn's Disease Exclusion Diet* / Dieta de Exclusão da Doença Crohn

CU- Colite Ulcerosa

DC- Doença de Crohn

DII- Doença Inflamatória Intestinal

ECCO - *European Crohn's and Colitis Organisation* / Organização Europeia de Crohn e Colite

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

EEN- *Exclusive Enteral Nutrition* / Nutrição Entérica Exclusiva

EFCCA - *European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations* /

Federação Europeia das Associações da Doença de Crohn e da Colite Ulcerosa

ESPGHAN -*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* / Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica

ESR – *Erythrocyte Sedimentation Rate* / Taxa de Sedimentação de Eritrócitos

HBI- *Harvey-Bradshaw Index* / Índice de Harvey-Bradshaw

IBDQ - *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* / Questionário sobre a Doença Inflamatória Intestinal

IMC – Índice de Massa Corporal

NEE- Necessidades Energéticas Estimadas

PCDAI- *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* / Índice de Atividade da Doença de Crohn em idade pediátrica

PCR- Proteína C-Reativa

PEN- *Partial Enteral Nutrition* / Nutrição Entérica Parcial

PGA - *Physician's Global Assessment* / Avaliação global do médico

PICO - *Population, Intervention, Comparison(s) and Outcome* / População, intervenção, comparação(ões) e resultados

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses* / Itens Preferenciais de Comunicação para Revisões Sistemáticas e Meta-análises

SES-CD - *Simple Endoscopic Score for Crohn Disease* / Pontuação Endoscópica simples para a Doença de Crohn

TGF- β - *Transforming Growth Factor- β* / Fator de Transformação do Crescimento Beta

Índice

1. Contextualização	1
1.1 Doença de Crohn	1
1.1.1 Epidemiologia	1
1.1.2 Diagnóstico.....	2
1.1.3 Etiologia	3
1.1.4 Classificação	7
1.1.5 Remissão	8
1.2 Terapêutica Farmacológica	9
1.3 Terapêutica Nutricional	11
1.3.1 Importância da dieta	13
1.3.2 <i>Cronh's Disease Exclusion Diet</i>	14
2. Objetivos	15
3. Metodologia	15
3.1 Questão de investigação	15
3.2 Protocolo de investigação.....	15
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	16
3.4 Métodos de pesquisa.....	16
3.5 Seleção dos estudos	17
3.6 Risco de viés.....	18
4. Resultados	19
4.1 Análise dos estudos	19
4.2 Análise do risco de viés.....	20
4.3 Dietoterapia	22
4.4 <i>Outcomes</i> principais	23
4.4.1 Remissão clínica.....	25
4.4.2 Resposta clínica.....	26
4.4.3 Tolerância.....	27
4.4.4 Calprotectina fecal.....	27
4.5 <i>Outcomes</i> secundários	28
4.5.1 Parâmetros bioquímicos	28
4.5.2 Parâmetros antropométricos	30

4.5.3 Remissão endoscópica.....	30
4.5.4 Permeabilidade intestinal e microbiota	31
4.5.5 Qualidade de vida.....	31
5. Discussão	34
6. Conflito de interesses.....	39
7. Suporte Financeiro	40
8. Referências Bibliográficas	41
9. Apêndices	47
Apêndice A.....	47
Apêndice B	49

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema representativo da patogénese da DII	3
Figura 2. Quadro resumo dos efeitos da disbiose tipicamente presente na DII	5
Figura 3. Possíveis efeitos dos componentes dietéticos na barreira e imunidade do hospedeiro	6
Figura 4. Possíveis efeitos dos componentes dietéticos no microbioma	6
Figura 5. Resumo dos mecanismos de ação pelos quais a EEN induz a remissão na doença de Crohn	12
Figura 6. Esquema representativo das três fases da implementação da CDED	14
Figura 7. Fluxograma PRISMA	17
Figura 8. Análise do risco de viés	20

Índice de Tabelas

Tabela 1. Sistemas de Classificação de Montreal e Paris para a Doença de Crohn	8
Tabela 2. Visão geral dos estudos incluídos relativamente à tipologia, total de participantes, faixa etária, média e mediana da idade.	19
Tabela 3. Critérios definidos para avaliar a resposta e/ou remissão clínica.	24
Tabela 4. Visão geral dos estudos relativamente à duração da intervenção, terapêuticas nutricionais implementadas, fórmula nutricional utilizada, outcomes principais e secundários, e resultados relativos à remissão da doença e resposta clínica.....	32

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. Doença de Crohn

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica, que faz parte do grupo das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII).¹

As DII são a Colite Ulcerosa (CU) e a Doença de Crohn e são caracterizadas por uma inflamação crônica recidivante e remitente do trato gastrointestinal. A CU é limitada à camada mucosa do cólon, envolvendo invariavelmente o reto, e podendo estender-se para porções mais proximais do intestino de forma contínua. No caso da DC, esta é caracterizada por uma inflamação transmural de áreas omitidas de envolvimento, ou seja, pode apresentar segmentos de intestino de aparência normal interrompidos por áreas de doença. Para além disso, envolve todo o trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus, sendo mais frequente o seu surgimento no intestino, principalmente na zona do íleo e do cólon. É caracterizada por uma resposta imune exagerada da mucosa ao conteúdo luminal do intestino, em indivíduos geneticamente suscetíveis.¹⁻⁵

Os seus sintomas podem ser variados, mas frequentemente, incluem dor abdominal, perda de peso e diarreia crónica.^{5,6}

A DC compreende uma variedade de fenótipos complexos no que diz respeito à idade de início, localização e comportamento da doença.⁶

1.1.1 Epidemiologia

A incidência da DII aumentou de forma constante no mundo ocidental, durante o século XX, mas não no resto do mundo. No entanto, nas últimas décadas, países recém-industrializados na América do Sul, Ásia e Médio Oriente têm documentado o surgimento destas doenças, o que, suporta a teoria sobre a influência dos fatores ambientais nas mesmas, adiante mais detalhada.⁷

Assim no século XXI, a DII evoluiu para uma doença global e apresenta agora taxas de incidência e prevalência crescentes em todo o mundo.^{5,7-9}

Prevê-se que nos países ocidentais e nos países recém-industrializados haja um aumento exponencial de pessoas com DII nas próximas décadas, podendo mesmo em 2025, não existir diferença significativa entre estes países.⁷

Atualmente, estima-se que existam mais de 2,5 milhões de pessoas com DII na Europa e só nos Estados Unidos da América os números apontam para 1 milhão.⁷

Em Portugal, os dados mais recentes indicam que há cerca de 24 000 pessoas com DII no país.¹⁰

O pico da incidência de diagnóstico da DC está descrito entre os 20 e os 30 anos. No que diz respeito à distribuição por sexo, a incidência parece ser indiferente. No entanto, alguns estudos têm apontado para uma possível predominância do sexo feminino.⁹

A DII apresenta elevadas taxas de morbilidade com necessidade de apoio clínico contínuo, exames de monitorização, consultas, internamentos, intervenções cirúrgicas, tratamentos farmacológicos, etc., que representam custos muito altos para os serviços de saúde.¹⁰ Na Europa, estimam-se que os custos anuais sejam entre 4.6–5.6 biliões de euros.⁷ Em Portugal o custo total estimado em 2017, era de 146 milhões de euros por ano.¹⁰ Não podemos também esquecer os custos associados à perda da qualidade de vida, que existem e são difíceis de medir, mas invariavelmente, afetam estas pessoas e as suas famílias.⁷

Estes dados destacam a necessidade de investigações futuras na prevenção, bem como estratégias e inovações nos sistemas de saúde que permitam uma melhor gestão destas doenças complexas e dispendiosas.⁸

1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido por uma combinação de fatores como: avaliação clínica, achados endoscópicos e histológicos, exames de radiologia e exames laboratoriais.⁶

O estudo analítico deve incluir marcadores como a Proteína C- Reativa (PCR) e hemograma completo. Outros marcadores de inflamação também podem ser usados, como por exemplo, a calprotectina fecal.^{4-6,11}

Paralelamente, deve ser feita uma história completa com perguntas detalhadas sobre o início dos sintomas, viagens recentes, intolerâncias alimentares, toma de medicamentos, história de apendicectomia, infeções recentes (como gastroenterite), consumo de tabaco, e antecedentes familiares.^{5,6,11}

A íleo-colonoscopia e a biópsia (íleo terminal e cólon) são os procedimentos de primeira linha para a evidência microscópica no diagnóstico de DC em adultos.⁶

Nas crianças, a *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) recomenda, em todos os casos de suspeita de DII, a realização

de endoscopia digestiva alta (EDA) e íleo-colonosopia com biópsias, e em seguida uma enterografia por ressonância magnética ou com cápsula endoscópica sem fio.¹¹

É crucial avaliar o estado nutricional, uma vez que as pessoas com DC apresentam um maior risco nutricional pelas consequências que podem advir de alterações na digestão e absorção de macro e micronutrientes, causadas quer pela própria doença, quer pela sintomatologia associada. Em idade pediátrica, um mau estado nutricional pode interferir com o normal crescimento e desenvolvimento da criança.^{1,3,4}

1.1.3 Etiologia

A causa da Doença de Crohn não está ainda totalmente compreendida. Sabe-se que, de uma forma geral, decorre da interação entre fatores genéticos e ambientais, que resultam numa desregulação do sistema imunológico, causando lesão no trato gastrointestinal.^{1,5,12}

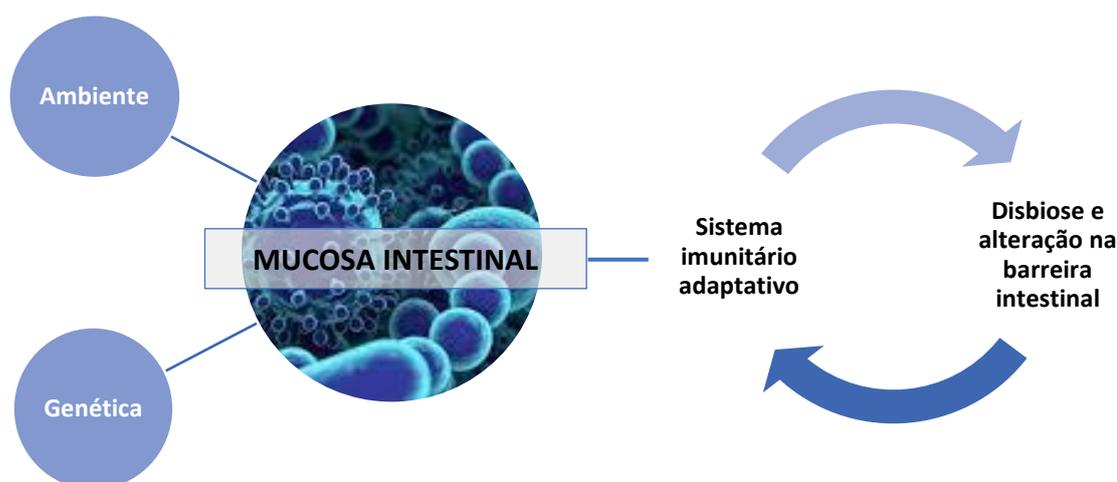


Figura 1 – Esquema representativo da patogênese da DII (adaptado de Levine A.)¹².

Sabe-se que, a mucosa intestinal de pessoas com DC tem invariavelmente alterações nos vários componentes do sistema imunitário.^{5,12,13} A maior alteração é a hiperatividade das células T com produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 12 (IL-12) e o interferão gama (IFN- γ). Além destas, a interleucina 34 (IL-34) também tem sido associada à DII e à DC em particular. A expressão de IL-34 é mais pronunciada nas áreas de inflamação ativa, e parece induzir a uma maior expressão de TNF- α e da interleucina 6 (IL-6).

Também foi demonstrado que outras citocinas, como a interleucina 23 (IL-23), desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória e são alguns dos alvos terapêuticos atuais para a DC.¹³

Pelo contrário, a interleucina 25 (IL-25) correlaciona-se inversamente com o estado inflamatório das pessoas com DII, estando reduzida naquelas com DC.

O conhecimento sobre este tipo de mecanismos imunológicos tem servido como orientação para o estudo e desenvolvimento das terapêuticas farmacológicas.^{13,14} O tratamento biológico, por exemplo, com o *infliximab*, atua ligando-se ao TNF- α , e diminuindo a expressão de IL-34, implicada na diferenciação e função de células do sistema imunitário.¹³

Para além das alterações imunológicas, a suscetibilidade genética, que atualmente reconhece cerca de 200 mutações de genes específicos da DII, influencia o risco da doença, bem como, as características e o desenvolvimento da mesma.^{5,13,14} No entanto, apenas uma pequena percentagem (inferior a 30%) da hereditariedade da doença é explicada pela variação genética, o que destaca a importância da epigenética bem como do impacto ambiental.^{5,15}

Os fatores ambientais influenciam diretamente a microbiota intestinal, que por sua vez, tem um papel na conceção da resposta inflamatória na DC. Por exemplo, a industrialização conduziu a melhores condições de higiene e saneamento básico, bem como a melhores e maiores cuidados de saúde. Por outro lado, a população ficou exposta a um maior número de poluentes, a uma maior toma de fármacos e a um maior risco de doenças crónicas.¹³

O desenvolvimento industrial também mobilizou a adesão da população a um estilo de vida mais sedentário, com maior stress, mais tabagismo, e com um aumento no consumo de alimentos de conveniência, na sua maioria, ricos em açúcares de absorção rápida (AAR) e lípidos.¹³

Em contrapartida ao processo industrial, surgiu a diminuição do número de mulheres a amamentar, o que, segundo a evidência científica, tem um efeito protetor no risco de DC.^{4,13,16}

Todos estes fatores estão fortemente associados com a disbiose intestinal, isto é, com as alterações na composição e função da microbiota do intestino, fortemente relacionada com a DII.^{14,17}

O bom funcionamento da microbiota depende de uma composição estável, que nos humanos consiste principalmente em bactérias dos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*,

Actinobacteria e, em menor grau, as *Proteobactérias*. Alterações na razão entre esses filos, ou expansão de novos grupos de bactérias, conduzem à dita disbiose, gerando o desequilíbrio promotor da doença.¹⁷

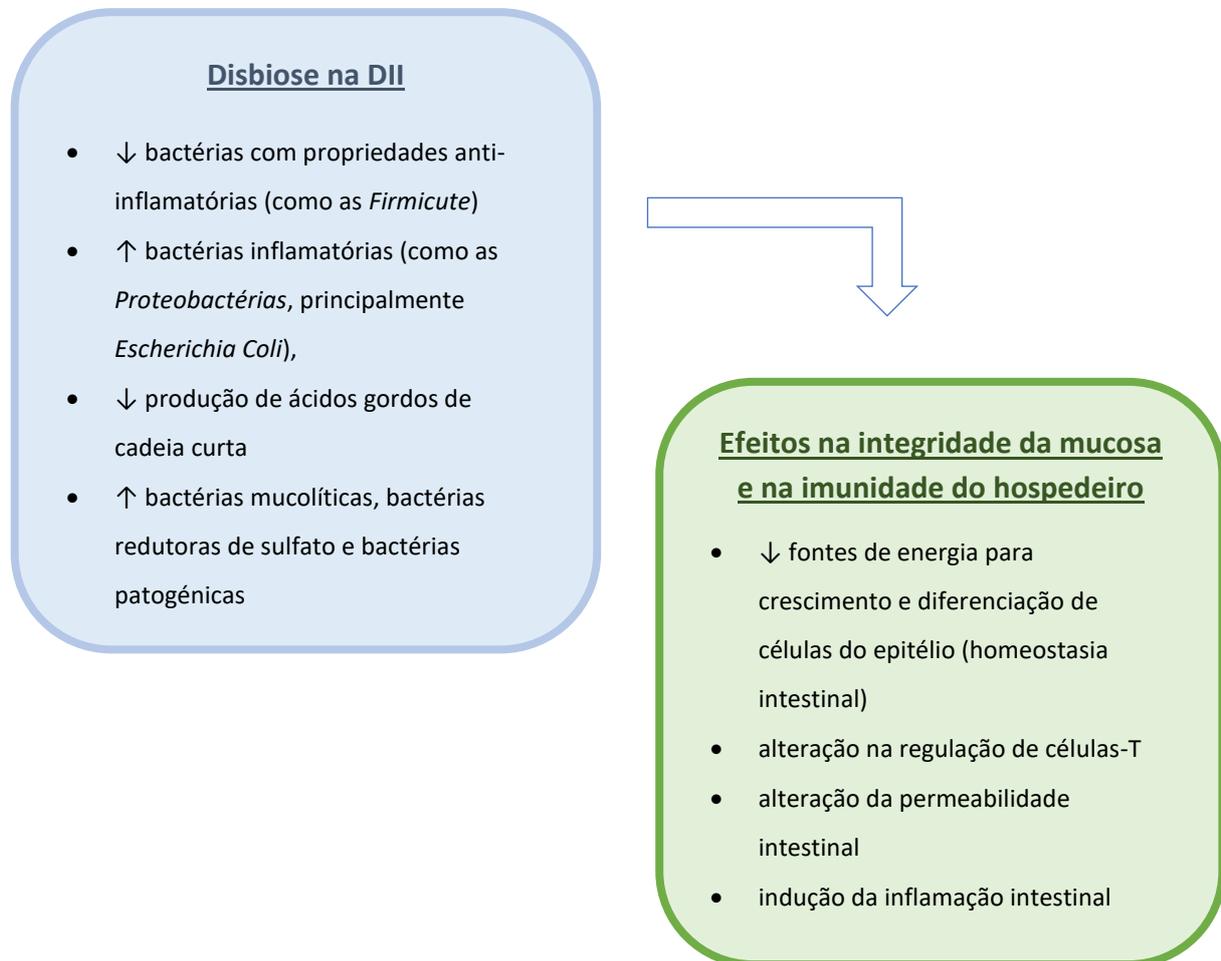


Figura 2 – Quadro resumo dos efeitos da disbiose tipicamente presente na DII (adaptado de Nishida A.)¹⁴.

A dieta é um dos principais agentes no ambiente intestinal, tendo a capacidade de influenciar diretamente a composição microbiana, a função e a barreira intestinal, bem como a imunidade do hospedeiro.^{12,14,15}

A dieta Ocidental, é caracterizada por componentes dietéticos que estão relacionados com alterações no microbioma associadas à DII, como por exemplo, o consumo excessivo de lípidos, AAR, glúten, laticínios, e múltiplos aditivos alimentares, e por outro lado, um baixo consumo de fibra.¹⁵

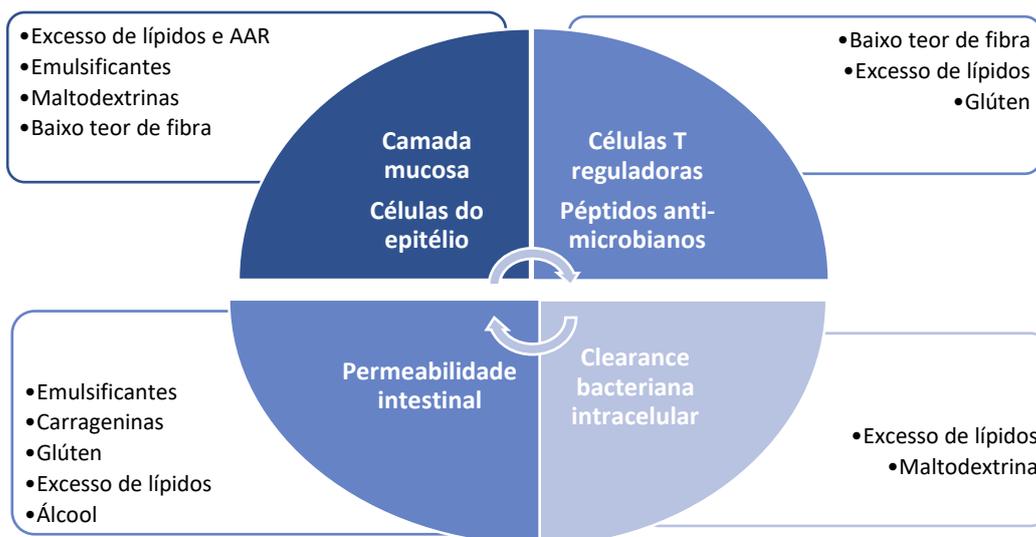


Figura 3– Possíveis efeitos dos componentes dietéticos na barreira e imunidade do hospedeiro (adaptado de Levine A.)¹⁵.

Este padrão alimentar afeta a mucosa intestinal, a regulação das células T, a permeabilidade intestinal e ainda a *clearance* bacteriana intracelular. E, para além de afetar a barreira intestinal e a imunidade inata do hospedeiro, afeta também a microbiota, causando disbiose e translocação bacteriana através da mucosa.¹⁵

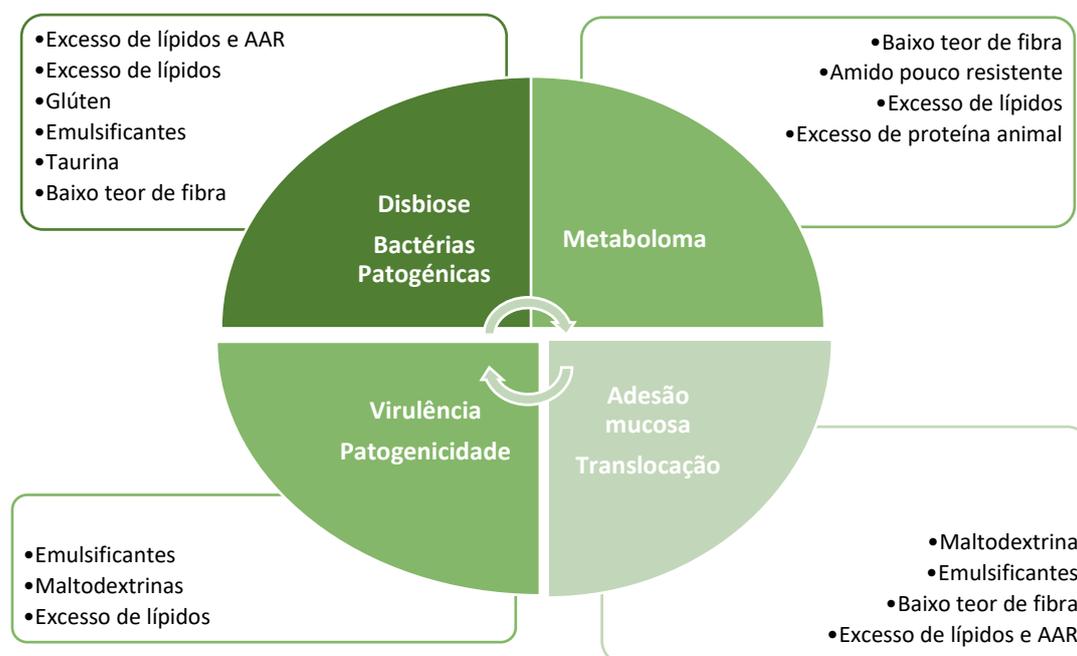


Figura 4 – Possíveis efeitos dos componentes dietéticos no microbioma (adaptado de Levine A.)¹⁵.

Estas alterações ocorrem no microbioma e na barreira da mucosa intestinal, e levam à presença de bactérias mucosas e penetrantes, que geram um ciclo vicioso de inflamação que impulsiona ainda mais a quebra da barreira e a disbiose intestinal.^{5,18}

É com base neste ciclo que têm sido desenvolvidas várias estratégias clínicas, que ao modularem o sistema imunitário, conduzem à cicatrização da mucosa intestinal, bloqueando o desenvolvimento da doença e evitando complicações futuras.^{5,18}

1.1.4 Classificação

A primeira classificação desta doença surgiu em 1998, em Viena, tendo sido posteriormente atualizada por um grupo de investigadores no *Montreal World Congress of Gastroenterology*, em 2006.^{19,20} Mais tarde, em 2011, um grupo internacional de especialistas pediátricos em DII reuniu-se em Paris, para desenvolver recomendações baseadas em evidências para uma modificação pediátrica aos critérios de Montreal.²¹

A DC pode classificar-se de acordo com: a idade do diagnóstico, a localização da doença e o comportamento da mesma; e em idade pediátrica, pelo impacto da doença no crescimento, como se pode observar na Tabela 1.^{5,20,21}

A atividade da doença também pode ser classificada de acordo com o grau leve, moderado e grave, tendo por base o Índice de Atividade da Doença de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index - CDAI*).²²

O CDAI é um questionário complexo, frequentemente utilizado na investigação clínica. Tem por base diferentes variáveis para classificar a atividade da doença, como por exemplo, a frequência de diarreia, dor abdominal, sensação de bem de estar, complicações clínicas da doença, peso, entre outros. A doença leve apresenta valores de CDAI entre 150 e 220, a doença moderada entre 220 e 450, e valores superiores a 450, são indicativos de doença severa.^{2,22,23}

Ainda nos adultos, é frequentemente utilizado o Índice de Harvey-Bradshaw (*Harvey-Bradshaw Index - HBI*), que surgiu através de uma adaptação ao CDAI, e resultou num questionário mais simplificado.^{23,24}

Para a idade pediátrica a classificação é ligeiramente diferente e tem como referência o Índice Pediátrico de Atividade da Doença de Crohn (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI*).²⁵ Esta ferramenta considera fatores subjetivos e objetivos, incluindo história da doença, sintomatologia, perda e ganho de peso, velocidade de crescimento e parâmetros bioquímicos. O score do PCDAI varia entre 0 e

100, sendo que valores entre 11 e 30, indicam atividade leve e valores superiores a 30, indicam atividade moderada a severa.²⁵

Tabela 1 – Sistemas de Classificação de Montreal e Paris para a Doença de Crohn (adaptado para Português).

	Classificação de Montreal		Classificação de Paris	
Idade do diagnóstico	A1	<17 anos	A1a	0 - <10 anos
			A1b	10 - <17 anos
	A2	17 – 40 anos	A2	17 – 40 anos
	A3	>40 anos	A3	>40 anos
Localização	L1	Doença Cecal Limitada ± Íleo Terminal	L1	Doença Cecal Limitada ± 1/3 Íleo Distal
	L2	Cólon	L2	Cólon
	L3	Íleo-colon	L3	Íleo-colon
	L4	Doença superior isolada	L4a	Doença superior proximal ao ligamento de Treiz
		L4b	Doença superior distal ao ligamento de Treiz, e proximal a 1/3 Íleo distal	
Comportamento	B1	Não estenosante, não penetrante	B1	Não estenosante, não penetrante
	B2	Estenosante	B2	Estenosante
	B3	Penetrante	B3	Penetrante
	p	Modificação de doença perianal	B2B3	Doença estenosante e penetrante, ao mesmo tempo ou em momentos diferentes
			p	Modificação de doença perianal
Crescimento	Não Aplicável		G0	Sem evidência de atraso no crescimento
			G1	Com atraso no crescimento

Nota: Em ambos os sistemas, L4 e L4a/L4b pode ser adicionada a L1-L3 quando doença superior concomitante está presente; No sistema de Montreal, p pode ser adicionado a B1-B3 quando doença perianal concomitante está presente.

1.1.5 Remissão

O objetivo principal no tratamento da DC é atingir a remissão total, isto é, remissão clínica, bioquímica e histopatológica.^{26,27}

Esta doença é intermitente, com fases de recidiva e remissão, que variam de indivíduo para indivíduo e cuja sintomatologia está muito associada ao segmento do trato gastrointestinal afetado.^{1,4,27}

Em adultos, a remissão da doença é classificada com valores de CDAI inferiores a 150.^{6,22,27}

Na pediatria, a remissão classifica-se com valores de PCDAI inferiores a 10.²⁴ No entanto, estes valores não são precisos na avaliação da inflamação da mucosa, e não são suficientes para avaliar clinicamente o efeito da terapêutica. Nas crianças, por exemplo, os valores de calprotectina fecal e PCR juntamente com o score de PCDAI, são considerados a melhor forma de avaliação não invasiva da cicatrização da mucosa.²⁸

Nos adultos, a *European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations* (EFCCA), defende que para caracterizar a remissão devem ser utilizados dados objetivos como valor de PCR <10mg/L, exames de endoscopia e radiologia, e achados histológicos.⁶

Os utentes em remissão devem ser monitorizados regularmente.⁶

1.2 Terapêutica Farmacológica

Em idade pediátrica, com doença leve a moderada, a *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) e a ESPGHAN recomendam a terapêutica nutricional com Nutrição Entérica Exclusiva (EEN - *Exclusive Enteral Nutrition*) como primeira linha de tratamento para atingir a remissão da doença.²⁸

Em caso de não tolerância à dietoterapia, ou desta ser ineficaz na remissão após duas a quatro semanas de uma correta adesão, deve iniciar-se terapêutica com corticosteroides. Em ambos os casos, os utentes devem utilizar imuno-modeladores como terapia de manutenção.²⁸

Aqueles que não atingem remissão clínica (PCDAI <10) e remissão bioquímica (calprotectina fecal <250 µg/g) após indução com EEN ou corticosteroides, devem ser considerados para o tratamento com fármacos anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF), mais frequentemente conhecidos como fármacos biológicos.²⁸

Situações clínicas mais graves de DC perianal, com comportamento estenosante e/ou penetrante, ou com atraso grave do crescimento, também devem implementar terapêutica anti-TNF, em combinação com um imuno-modelador.²⁸

De acordo com as *guidelines* da ECCO, em adultos com DC ativa, leve a moderada, localizada no íleo e/ou cólon ascendente, é recomendada a utilização de corticosteroides, com ação localizada, nomeadamente a budesonida, para a indução da remissão.²⁷

Não existe ainda uma abordagem terapêutica específica, para quando se trata de DC leve a moderada, localizada noutras partes do trato gastrointestinal (que não no íleo ou cólon ascendente) ou com doença extensiva. Nesses casos, a decisão é deixada ao critério do médico responsável, que deve considerar as características individuais do utente, os fatores de prognóstico da doença, e a relação custo/benefício das terapêuticas.²⁷

Na DC ativa, moderada a grave, é recomendada a utilização de corticosteroides sistémicos, como por exemplo, a prednisolona, para indução da resposta clínica e remissão da doença. No entanto, os corticosteroides sistémicos, apresentam efeitos secundários importantes. Além disso, a sua utilização prolongada, não impede a recidiva da doença.²⁷

Assim, nos utentes com necessidade de doses elevadas e ciclos frequentes de corticosteroides sistémicos, recomenda-se utilizar simultaneamente fármacos imuno-modeladores, tiopurinas (como a azatioprina), ou o metotrexato para a manutenção da remissão. Também estes apresentam efeitos adversos importantes, como por exemplo, o risco aumentado de cancro da pele e linfoma, que devem ser considerados na abordagem terapêutica.²⁷

Na DC ativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional (corticosteroides e imuno-modeladores), é recomendada utilização de fármacos biológicos, como os anti-TNF (infliximab, adalimumab e certolizumab pegol), e ainda ustecinumab ou vedolizumab. Para alguns destes, nomeadamente o infliximab, é recomendada a utilização conjunta com azatioprina, para melhores resultados na indução da remissão da doença.²⁷

Importa ainda referir que, em doentes com DC moderada a grave com extensão limitada da doença e sem resposta a pelo menos um fármaco biológico, a cirurgia deve ser considerada como uma opção alternativa.²⁷

A abordagem terapêutica deve ser sempre individualizada e discutida com o utente, atendendo ao risco de progressão da doença, existência de reincidências, e surgimento de efeitos secundários adversos.²⁷

1.3 Terapêutica Nutricional

A ENN é considerada o *gold standard* para a indução da remissão da DC em crianças e jovens, com doença leve a moderada.²⁸

Apesar de, quando comparada em estudos recentes com o tratamento com corticosteroides, não apresentar diferenças significativas na remissão clínica, a verdade é que continua a demonstrar ser mais eficaz na cicatrização da mucosa intestinal,²⁸⁻³¹ e tem um efeito positivo no crescimento e desenvolvimento da criança e/ou jovem.³

Em idade pediátrica, a utilização de EEN como terapêutica principal demonstrou ter um efeito benéfico no crescimento linear, na saúde óssea e na manutenção da massa magra corporal dos utentes.^{32,33}

A EEN implica o consumo de uma fórmula nutricional líquida durante seis a oito semanas, com evicção total de qualquer tipo de alimento, o que se torna uma terapêutica com maior probabilidade de desistência, quando comparado, por exemplo, ao tratamento com corticosteroides.²⁸

Os efeitos secundários desta terapêutica são temporários, sendo os mais frequentes vômitos e diarreia, que poderão contribuir para a descontinuidade do tratamento.^{28,32} Pode considerar-se a administração da nutrição por via entérica, através de sonda nasogástrica, para combater a aversão à fórmula e garantir a ingestão diária recomendada.^{12,28,33} É também prática recorrente, a adição de aromatizantes e adoçantes às fórmulas, numa tentativa de proporcionar maior adesão.^{33,34}

No que diz respeito às fórmulas utilizadas, os estudos mostram que não há diferença na eficácia entre fórmulas elementares ou poliméricas, nem quanto ao tipo de administração (por bólus ou de forma contínua).³³

Os estudos reportam a utilização de fórmulas poliméricas como as mais frequentemente utilizadas, possivelmente por apresentarem maior palatabilidade e serem menos dispendiosas.³³⁻³⁵ No entanto, por vezes é referida a utilização de fórmulas elementares ou semi-elementares.³⁴

As fórmulas de nutrição entérica têm frequentemente aditivos alimentares implicados na etiologia da DC, como os emulsionantes, emulsificantes e espessantes, mas que parecem não influenciar a eficácia na remissão da doença nas quantidades ingeridas.^{15,35}

Por outro lado, a inclusão de alguns componentes especiais nas fórmulas pode aumentar a taxa de eficácia. Vários estudos têm sugerido que a adição da citocina Fator

de Transformação do Crescimento Beta (TGF- β), tem efeitos positivos na indução da remissão da DC, por desempenhar um papel importante na regulação do processo inflamatório e contribuir para a cicatrização da mucosa intestinal.³⁶⁻³⁹

As fórmulas comerciais descritas como mais utilizadas são a *Modulen IBD*, *Nestlé Health Science (fórmula polimérica)*, e a *Elemental 028, Nutricia (fórmula elementar)*.^{33,34} A informação sobre a composição nutricional destas fórmulas, pode ser observada no apêndice A.

Para além da diferença na composição estrutural dos macronutrientes, a fórmula polimérica *Modulen IBD*, apresenta uma menor osmolaridade, o que contribui para uma melhor tolerância e é também enriquecida na citocina anti-inflamatória TGF- β .^{40,41}

O mecanismo exato pelo qual a EEN induz a remissão na DC é ainda incerto. No entanto, sabe-se que tem uma ação direta na restauração da função da barreira epitelial, diminuindo a permeabilidade e a invasão de bactérias na mucosa, bem como na redução na resposta inflamatória mediada pela redução de citocinas pró-inflamatórias. Contribui também para uma ação local de citocinas anti-inflamatórias e alterações favoráveis na composição do microbioma.^{12,33,42}

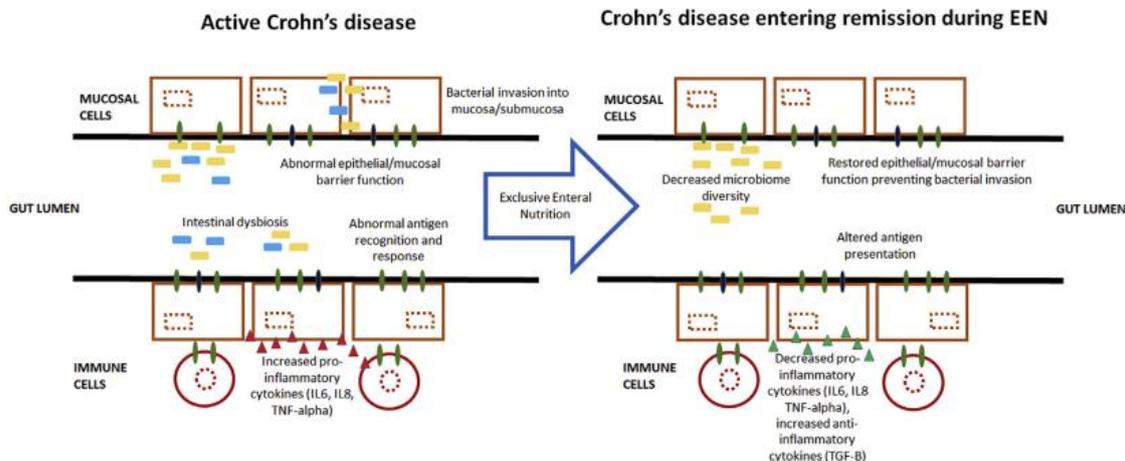


Figura 5 – Resumo dos mecanismos de ação pelos quais a EEN induz a remissão na doença de Crohn (retirado de Ashton J.J.)³³

Reconhecendo a eficácia da EEN, foram desenvolvidos vários ensaios clínicos para investigar se a mesma evidência se verificava utilizando a nutrição entérica de forma parcial (*Parcial Enteral Nutrition - PEN*), permitindo simultaneamente a ingestão de alimentos. Os resultados mostraram que PEN + dieta livre, foi ineficaz na indução de

remissão completa, sugerindo que o efeito da EEN depende, pelo menos em parte, da exclusão da dieta livre ou de determinados componentes.⁴³⁻⁴⁵

A premissa básica pela qual a EEN é um tratamento eficaz na pediatria, permanece na idade adulta. No entanto, a evidência para a eficácia em adultos é consideravelmente inferior.³³ Nestes, a utilização de fármacos biológicos tem demonstrado melhores resultados na indução da remissão.³ Apenas quando o tratamento farmacológico é ineficaz ou está contraindicado, a EEN está recomendada como terapêutica principal.^{3,6}

No entanto, é importante não subestimar o papel da nutrição como suporte em adultos com DC, e continuar a investigar o seu papel na indução da remissão nesta faixa etária.^{3,6,42}

1.3.1 Importância da dieta

Existe uma larga evidência que comprova a influência da dieta no desenvolvimento e no decurso das DII, baseada na complexa interação entre dieta, microbiota intestinal e sistema imunitário.

O estilo de vida ocidental, e principalmente os hábitos alimentares não saudáveis (diminuição do tempo de aleitamento materno, diminuição no consumo de fibra, aumento do consumo de lípidos e AAR, por exemplo), influenciam diretamente a composição da microbiota.^{4,12,15}

O mais interessante é que a dieta é um fator passível de ser modificado, podendo mesmo passar a desempenhar um papel terapêutico.^{3,28}

Embora existam muitas vantagens na utilização da EEN (como a alta taxa de remissão, sem efeitos adversos importantes, otimização do estado nutricional, entre outros já supramencionados), existem ainda algumas limitações que devem ser consideradas. Por exemplo, esta terapêutica destina-se apenas a uma utilização a curto prazo, não existindo estratégia para manter a remissão posterior à sua interrupção. Não esquecendo, como fator limitante, a dificuldade em cumprir uma dieta monótona, com baixa palatabilidade que restringe totalmente a ingestão de alimentos sólidos.^{26,32,33,46}

Atendendo a esses factos, foi desenvolvida a *Crohn's Disease Exclusion Diet* (CDED)⁴⁷, com o objetivo de encontrar uma terapêutica nutricional eficaz e que, simultaneamente, permita uma dieta mais agradável e sustentável.³²

1.3.2 Crohn's Disease Exclusion Diet

A CDED é uma dieta desenvolvida por um grupo de investigadores de Israel, e implementada pela primeira vez num ensaio clínico entre 2011 e 2013.⁴⁷

Tem como objetivo reduzir a exposição a componentes da dieta Ocidental que estão associados com a inflamação, causando alteração da microbiota e da permeabilidade intestinal. O efeito direto desta dieta de exclusão na disbiose, passa por contribuir para a restauração da barreira intestinal, promover uma resposta imune adequada, extinguir o processo inflamatório e conduzir à cicatrização da mucosa.^{15,47-49}

Esta dieta pressupõe a evicção ou redução da exposição a gordura animal, produtos lácteos, glúten, carnes vermelhas e processadas, AAR, e aditivos alimentares como os emulsionantes, adoçantes artificiais, sulfitos, carragenina e taurina.^{47,49}

Por outro lado, inclui alimentos de consumo obrigatório, de forma a fornecer fibra e amido específico como substratos para a produção de ácidos gordos de cadeia curta, bem como fontes de proteína animal com baixo teor de gordura, para melhorar a composição do microbioma e a permeabilidade intestinal.^{47,49}

A utilização da CDED é frequentemente combinada com a utilização de PEN, e divide-se em três fases distintas.^{47,49}

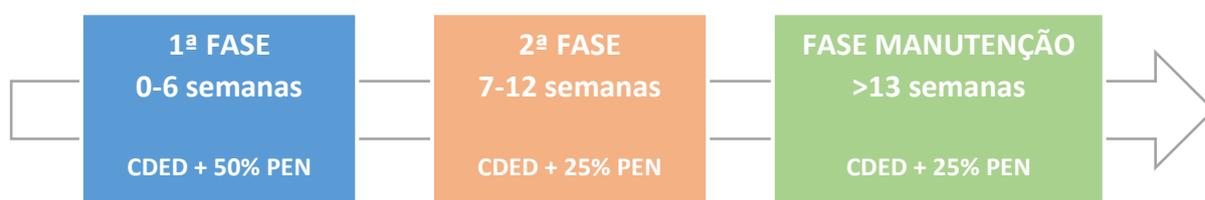


Figura 6 – Esquema representativo das três fases da implementação da CDED.

A primeira fase decorre entre a semana zero e a semana seis, e pressupõe uma lista de alimentos obrigatórios, permitidos e proibidos. Nesta fase, 50% das necessidades energéticas são garantidas através de uma fórmula polimérica isocalórica.^{47,49}

De seguida, a partir da semana sete e até à semana 12, decorre a segunda fase. Nesta etapa, a lista de alimentos obrigatórios e proibidos mantêm-se, enquanto a lista de alimentos permitidos se torna mais liberal. É também neste momento, que a fórmula de nutrição entérica passa apenas a fornecer 25% das necessidades energéticas totais.^{47,49}

A partir da semana 13, entra-se na fase de manutenção, onde deixam de existir alimentos obrigatórios. A lista de proibidos mantêm-se, e a lista de permitidos torna-se

ainda mais liberal em relação às fases anteriores. Nesta etapa, surgem indicações para refeições livres ao fim de semana.^{47,49}

A descrição mais detalhada, com listas de alimentos obrigatórios, permitidos e proibidos em cada fase da CDED, pode ser consultada no Apêndice B.

2. OBJETIVOS

O objetivo central deste trabalho foi avaliar à luz da evidência atual, a eficácia desta nova abordagem terapêutica na remissão da doença ativa em crianças e adultos. Pretendeu-se também avaliar a existência de outros possíveis *outcomes* relevantes, como por exemplo, alterações no estado nutricional ou na qualidade de vida dos utentes.

O interesse nesta investigação, prendeu-se com o facto de até à data, não estarem publicadas revisões sistemáticas específicas sobre o tema, e de nos últimos anos terem sido feitos vários estudos relevantes acerca desta abordagem nutricional.

Neste sentido, considerou-se a oportunidade perfeita para uma revisão sistemática, procurando identificar e analisar esses estudos, de forma a explicar e resumir a evidência atual.

3. METODOLOGIA

Como suporte ao processo de elaboração da revisão, foram consideradas as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).^{50,51} Estas são, um conjunto mínimo de itens, baseado em evidências, necessários para a elaboração e comunicação de revisões sistemáticas e meta-análises, mais frequentemente no âmbito de intervenções clínicas.^{50,51}

3.1. Questão de investigação

A questão de investigação foi desenvolvida com base no método *Population, Intervention, Comparison(s) and Outcome* (PICO) e propõe sintetizar a evidência sobre o efeito da CDED na remissão da doença ativa em crianças e adultos.⁵²⁻⁵⁴

3.2. Protocolo de investigação

O protocolo foi estabelecido de acordo com os princípios PRISMA-P⁵⁵ e contempla a questão de investigação, bem como toda a estratégia de pesquisa, seleção e avaliação da literatura. Foi também registado e publicado na base de dados

*International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*⁵⁶, a 21 de junho de 2022, com o número, CRD42022335076.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão para a seleção de estudos:

- Data de publicação - entre 30 de junho 2014 até 02 de agosto de 2022 (este critério teve por base a data da primeira publicação onde é abordada a CDED);
- População - estudos realizados em humanos, crianças e/ou adultos com DC ativa.
- *Outcome* – estudos com utilização da CDED como intervenção nutricional na remissão da DC;
- Tipologia de estudo - estudos de caso controlo, estudos de coorte, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados;
- Idioma –português, inglês ou espanhol.

Os critérios de exclusão, foram:

- Estudos que abordavam terapêutica nutricional da DC em crianças e/ou adultos com doença ativa, mas não utilizavam CDED;
- Estudos que não incluíram resultados ou prevalências;
- Estudos publicados em outras línguas, que não as estabelecidas previamente;
- Estudos com tipologia diferente da selecionada, como revisões, estudos de opinião, relatos de casos, etc.

3.4. Métodos de pesquisa

As bases de dados bibliográficas utilizadas para pesquisa foram a *PubMed/MEDLINE*, *Cochrane Library*, *Scopus* e *Web of Science*.

A pesquisa foi realizada a 02 de agosto de 2022, aplicando a seguinte equação de pesquisa: ((((*gastrointestinal diseases*[MeSH Terms]) OR (*inflammatory bowel diseases*[MeSH Terms])) OR (*IBD*[Title/Abstract])) OR (*crohn disease*[MeSH Terms])) OR (*crohn*[Title/Abstract])) AND (((*crohn* disease exclusion diet*[Title/Abstract]) OR (*CDED*[Title/Abstract])) OR (*partial enteral nutrition*[Title/Abstract])) OR (*PEN*[Title/Abstract])).

Na *PubMed/MEDLINE*, para além desta equação, foi ainda aplicado o filtro *HUMAN* e o recorte temporal de 2014 até à data da pesquisa.

Nas restantes bases de dados foram feitos os ajustes necessários, nomeadamente, pesquisa em Ti+AB (*PubMed/MEDLINE*) foi transformada em TI+AB+KW (*Scopus*) ou TS (*Web of Science*). Não foi possível usar a condição *HUMAN* na *Scopus*, *Wef of Science* ou *Cochrane Library*. Em todas as bases de dados foi aplicado o recorte temporal.

3.5. Seleção dos estudos

Após os resultados de pesquisa obtidos nas diferentes bases de dados, os mesmos foram introduzidos no *Rayyan – Intelligent Systematic Review*⁵⁷, onde foram examinados e selecionados por dois revisores independentes. Este, é um *software* desenvolvido especificamente para a triagem inicial de estudos, em revisões sistemáticas e metanálises.⁵⁷

O procedimento para seleção dos estudos a incluir na presente revisão sistemática, está apresentado na Figura 7.

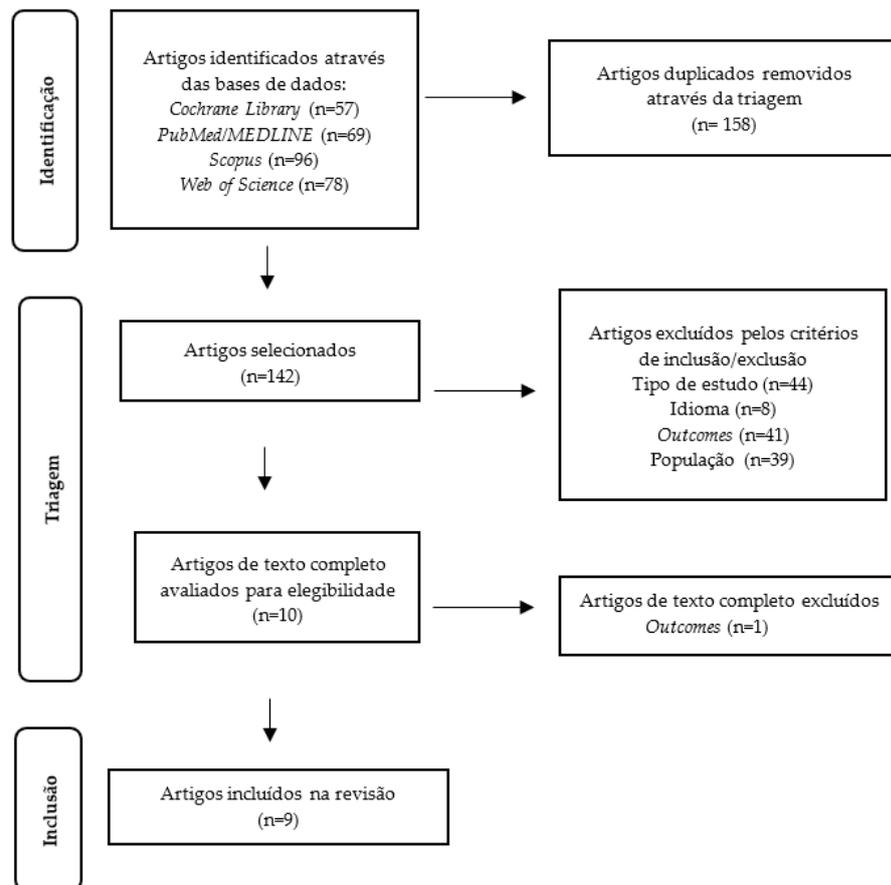


Figura 7 – Fluxograma PRISMA.⁵¹

A pesquisa nas diferentes bases de dados originou um total de 300 resultados. Adicionalmente as revisões sistemáticas ou de narrativas identificadas, que mencionavam a CDED, foram analisadas, para verificar a existência de algum estudo não identificado. Não foram encontrados mais estudos para além dos previamente identificados.

Seguidamente, foram identificados e eliminados os estudos em duplicado.

A seleção dos estudos a incluir foi realizada de acordo com os títulos e resumo. Os estudos relevantes foram objeto de leitura do texto completo pelos dois autores de modo independente.

Após a exclusão dos estudos não enquadráveis nos critérios de inclusão, foram selecionados nove estudos a incluir, e identificado um, que foi alvo de divergência pelos dois revisores principais. Esse estudo foi sujeito à apreciação do terceiro revisor, que após a leitura integral do estudo, decidiu excluí-lo, por não incluir dados sobre a remissão da doença (*outcome* definido para a inclusão). Foram assim obtidos nove estudos a incluir nesta revisão sistemática.

3.6. Risco de viés

Para a avaliação do risco de viés nos estudos incluídos, foi utilizada a ferramenta *Cochrane RevMan*⁵⁸ específica para o desenvolvimento de revisões sistemáticas e meta-análises.

Todos os estudos obtidos foram avaliados em profundidade, de forma independente, por dois revisores, relativamente ao risco de viés de seleção, desempenho, deteção, atrito e reporte, para avaliar a qualidade da evidência recolhida.

O risco de viés foi classificado como: alto risco, baixo risco, risco incerto ou não aplicável.

4. RESULTADOS

4.1. Análise dos estudos

Dos nove estudos incluídos na presente revisão, três (33,3%) foram ensaios clínicos randomizados, três (33,3%) foram ensaios clínicos não controlados, dois (22,2%) estudos de coorte retrospectivos e um (11,1%) estudo de coorte prospectivo.

Foram incluídos 352 participantes no total, o que resulta numa média de 47 participantes por estudo (mínimo:21; máximo:78).

A maioria dos estudos (55,6%) envolveu apenas utentes em idade pediátrica, sendo que dois (22,2%) incluíram em simultâneo, crianças e adultos, e apenas dois (22,2%) estudos incluíram só utentes em idade adulta. Dos dados disponíveis em todos os estudos incluídos, verificou-se que o participante mais novo tinha três anos e meio, e o participante mais velho 62 anos.

Os resultados relativos a esta análise podem ser observados na Tabela 2.

Importa referir que a amostra do estudo de Sigall-Boneh R., 2021⁵⁹, foi retirada da amostra do ensaio clínico de Levine A., 2019⁴⁹, e que tal foi considerado na apresentação dos resultados.

Tabela 2 - Visão geral dos estudos incluídos relativamente à tipologia, total de participantes, faixa etária, média e mediana da idade.

Estudo	Tipo de estudo	Total Participantes (n=)	Faixa etária dos participantes	Média da idade (anos)	Mediana da idade (anos)
Sigall-Boneh R., 2014 ⁴⁷	Ensaio clínico não controlado	47	Adultos (n=13) Crianças (n=34)	16,1±5.6	6-32
Sigall-Boneh R., 2017 ⁴⁸	Estudo coorte retrospectivo	21	Adultos (n=11) Crianças (n=10)	22,1±8.9	Ø
Levine A., 2019 ⁴⁹	Ensaio clínico randomizado	78	Crianças (n=78)	14,2±2.7	Ø
Urlep D., 2019 ⁶⁰	Estudo de coorte prospectivo	25	Crianças (n=25)	13,6	3.6-18
Sigall-Boneh R., 2021 ⁵⁹	Ensaio clínico randomizado	73	Crianças (n=73)	14,2±2.7	Ø
Szczubelek M., 2021 ⁶¹	Ensaio clínico não controlado	32	Adultos (n=32)	31,4±9.0	20-62
Yanai H., 2022 ⁶²	Ensaio clínico randomizado	40	Adultos (n=40)	30	18-55
Matuszczyk M., 2022 ⁶³	Ensaio clínico não controlado	48	Crianças (n=48)	13,4±4.0	4-17
Niseteo T., 2022 ⁶⁴	Estudo coorte retrospectivo	61	Crianças (n=61)	14,4	6,7-17,9

Legenda: Ø – sem informação sobre estes dados;

4.2 Análise do risco de viés

Os resultados da avaliação da qualidade dos estudos clínicos estão apresentados na Figura 8.

	Selection bias (Random sequence generation)	Selection bias (Allocation concealment)	Performance bias	Detection bias (Self-reported outcomes)	Detection bias (Objective measures)	Attrition bias	Reporting bias
Sigall-Boneh R, 2014	NA	NA	+	+	+	-	-
Sigall-Boneh R, 2017	+	+	+	?	?	-	+
Levine A, 2019	-	-	-	-	-	-	-
Urllep D, 2019	-	-	-	-	-	-	-
Sigall-Boneh, 2021	-	-	-	-	-	-	-
Szczubelek M, 2021	-	-	-	-	-	-	-
Yanai H, 2022	-	-	-	-	-	-	-
Matuszczyk M, 2022	-	-	-	-	-	-	-
Niseteo T, 2022	+	+	+	?	?	-	-

Legenda: NA Não aplicável; + Alto risco de viés; - Baixo risco de viés; ? Incerto;

Figura 8 – Análise do risco de viés.

No **viés de seleção**, apenas os estudos de Levine A., 2019⁴⁹, Sigall-Boneh R., 2021⁵⁹ e de Yanai H., 2020⁶² apresentaram baixo risco, por serem randomizados, com regras definidas para esse procedimento e com uma correta ocultação das intervenções durante o processo de recrutamento dos participantes.

Os estudos de Sigall-Boneh R., 2014⁴⁷, Szczubelek M., 2021⁶¹ e de Matuszczyk M., 2022⁶³, foram classificados como “não aplicável”, uma vez que o processo de

randomização não se aplica, por se tratarem de ensaios clínicos não controlados com apenas um grupo de estudo sujeito à intervenção dietética.

Todos os restantes estudos apresentam alto risco de viés de seleção. Nos estudos de Sigall-Boneh R., 2017⁴⁸ e de Niseteo T., 2022⁶⁴, não existiu randomização dos utentes, tendo sido distribuídos pelos grupos, de acordo com a gravidade da sua doença e por decisão médica. No estudo de Urlep D., 2019⁶⁰ cada participante integrou um dos grupos, por livre escolha, após recusa no processo de randomização.

No que diz respeito ao **viés de desempenho**, este é frequente nos estudos em nutrição, uma vez que não é possível ocultar a dietoterapia dos participantes. Assim, em todos os estudos, os utentes tinham conhecimento da sua intervenção.

No entanto, verificou-se um alto risco de viés na maioria dos estudos^{47,48,60-62}, uma vez que, para além dos participantes, também a equipa que integra o estudo tinha conhecimento sobre a dietoterapia implementada. Apenas nos estudos de Levine A., 2019⁴⁹ e de Sigall-Boneh R., 2021⁵⁹, se verificou um baixo risco de viés de desempenho, uma vez que nenhum dos profissionais de saúde envolvidos na investigação tinha conhecimento da dietoterapia implementada a cada indivíduo, sendo a avaliação e contacto realizados por profissionais externos à equipa de investigadores.

No estudo de Niseteo T., 2022⁶⁴ não existe referência se há conhecimento sobre a dietoterapia alocada a cada grupo, pela equipa que integra o estudo. No entanto, atribuímos alto risco de viés de desempenho, uma vez que existiram diferenças de metodologia entre os grupos. Nomeadamente, o facto de alguns utentes não terem cumprido as duas semanas iniciais de EEN e a segunda avaliação ter ocorrido em *timings* diferentes para cada grupo.

O **viés de deteção** diz respeito à não ocultação da dietoterapia aos investigadores, o que se verificou na maioria dos estudos.^{47,60-63} Apenas nos estudos de Sigall-Boneh R., 2017⁴⁸ e de Niseteo T., 2022⁶⁴, não foi possível classificar este risco de viés, pois não existe qualquer referência nesse sentido.

Os únicos estudos com baixo risco de viés foram o de Levine A., 2019⁴⁹ e de Sigall-Boneh R., 2021⁵⁹, pois como referido anteriormente, os estudos foram cegos para os investigadores.

Relativamente ao **viés de atrito**, em nenhum dos estudos se verificou algum tipo de dado ou informação incompleta que conduzisse a uma suposta manipulação dos resultados, tendo sido todos classificados como um baixo risco de viés.

Por último, no que diz respeito ao **viés de reporte**, na maioria dos estudos^{47,49,59,61-64}, verificou-se baixo risco, pois todos os *outcomes* especificados inicialmente, foram devidamente reportados e analisados. Apenas nos estudos de Sigall-Boneh R., 2017⁴⁸ e de Urlep D., 2019⁶⁰ se verificou um alto risco de viés de reporte, uma vez que, em ambos, a adesão à dietoterapia foi avaliada com base no *feedback* do próprio utente, em vez da aplicação de métodos validados para o efeito.

Não se identificaram outros tipos de viés nos estudos incluídos.

4.3 Dietoterapia

Dos nove estudos incluídos, quatro compararam CDED+PEN com EEN.^{49,59,60,64}

Os restantes cinco, implementaram apenas CDED+PEN, sendo que três desses^{47,48,61}, ainda implementaram CDED de forma exclusiva numa amostra inferior à amostra total.

Dois estudos^{48,64}, implementaram ainda num dos grupos, EEN durante uma a duas semanas, seguida de CDED+PEN.

Na maioria dos estudos^{47-49,59,61,63,64}, a CDED foi implementada de acordo com a sua primeira ou segunda fase, dependendo do tempo de intervenção. Como referido anteriormente, a primeira fase traduz-se em seis semanas de dieta de exclusão (com alimentos obrigatórios, permitidos e proibidos) em adição a uma fórmula de nutrição entérica que fornece 50% das Necessidades Energéticas Estimadas (NEE).

A partir da sétima semana, inicia-se a segunda fase em que a dieta mantém os princípios, embora mais liberal nos alimentos permitidos, e com redução para 25% das NEE obtidas pela fórmula.

Numa terceira fase, a fase de manutenção, preconiza a CDED já sem alimentos obrigatórios, e ainda mais liberal que a fase dois, embora mantenha 25% das NEE fornecidas por PEN.

O estudo de Urlep D., em 2019⁶⁰, fez uma adaptação da CDED, a qual denominou de “dieta anti-inflamatória para a DC”, e que também utilizou em adição uma fórmula de nutrição entérica, mas neste caso, fornecia 75% das NEE. Esta dieta mantinha os princípios da CDED, sendo ainda mais restrita, por permitir apenas consumo de frutas, legumes, carne e peixe, produzidos a nível regional e de forma sustentável.

Dois estudos^{48,64} fizeram ainda uma adaptação à CDED+PEN, implementando previamente à primeira fase, uma a duas semanas de EEN.

O ensaio clínico⁶² incluído nesta revisão, que apresentou o maior tempo de intervenção (24 semanas), implementou as três fases da CDED+PEN, no entanto o valor fornecido através da fórmula nutricional foi previamente estabelecido: na fase um (1000 kcal/dia), na fase dois e três (600 kcal/dia), não considerando as necessidades energéticas individuais.

As diversas estratégias de dietoterapia implementadas podem ser observadas na Tabela 4.

4.4 Outcomes principais

Os *outcomes* principais estudados centraram-se maioritariamente nos parâmetros que avaliam o efeito da CDED+PEN na resposta e remissão clínica dos utentes com DC ativa.^{47,48,60-62,64}

Foram analisados todos os parâmetros considerados na literatura para avaliação da remissão. A remissão foi frequentemente classificada, nas crianças e jovens, de acordo com o score de PCDAI e num estudo recente⁶³ com uma nova adaptação ao formato original, o wPCDAI⁶⁵. No caso dos adultos foi maioritariamente utilizado o Índice de Harvey-Bradshaw (HBI)²⁴ e/ou o CDAI²².

Num estudo que incluiu crianças e adultos⁴⁸, foram utilizados os valores do HBI em simultâneo com a avaliação global do médico (*Physician's Global Assessment* - PGA) relativamente a critérios pré-definidos pelos autores (como a existência ou não de sintomas, perda ponderal ou hemorragia rectal).

A resposta clínica à terapêutica, teve também em consideração alterações nos valores de PCDAI/CDAI e HBI. No entanto, foi simultaneamente avaliado o impacto em parâmetros bioquímicos, como a PCR e a Taxa de Sedimentação de Eritrócitos (ESR), por serem marcadores inflamatórios. O estudo de Urlep D.⁶⁰, considerou ainda a remissão clínica endoscópica, tendo utilizado para isso, o *score Simple Endoscopic Score for Crohn Disease* (SES-CD), uma ferramenta validada para avaliar a cicatrização da mucosa intestinal.⁶⁶

Os parâmetros definidos para avaliar remissão e resposta clínica em cada uns dos estudos incluídos podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 – Critérios definidos para avaliar a resposta e/ou remissão clínica.

Estudo	Parâmetros definidos para a remissão clínica	Parâmetros definidos para a resposta clínica
Sigall-Boneh R., 2014 ⁴⁷	PCDAI ≤ 7.5 (sem o critério da altura na idade do diagnóstico) ou HBI ≤ 3 + PCR (0,5mg/dL)	Redução $\geq 12,5$ pontos no PCDAI ou Redução ≥ 2 pontos HBI ou Melhoria parâmetros bioquímicos (Hg, ESR, Alb. e PCR)
Sigall-Boneh R., 2017 ⁴⁸	PGA score + HBI < 5	Redução ≥ 3 pontos HBI ou remissão
Levine A., 2019 ⁴⁹	PCDAI ≤ 10 ou PCDAI ≤ 7.5 (sem o critério da altura na idade do diagnóstico)	Redução $\geq 12,5$ pontos no PCDAI ou remissão
Urlep D., 2019 ⁶⁰	PCDAI ≤ 10	Redução ≥ 15 pontos no PCDAI ou Resposta endoscópica (redução de 50% no score SES-CD) ou Alterações no PCDAI e SES-CD ou Melhoria nos parâmetros bioquímicos (ESR, PCR, Hg, albumina, trombócitos e calprotectina) ou Melhoria nos parâmetros antropométricos (Peso, IMC)
Sigall-Boneh R., 2021 ⁵⁹	PCDAI ≤ 10	Redução $\geq 12,5$ pontos no PCDAI ou remissão
Szczubelek M., 2021 ⁶¹	CDAI < 150	Redução ≥ 100 pontos CDAI ou Diminuição estatisticamente significativa no valor de PCR e/ou leucócitos ou Melhoria na QV ou Melhoria nos parâmetros bioquímicos (Prot totais, Alb, Vit D, Vit B12, Ác. Fólico, Na, K, Ca, Fe e Ferritina) ou Melhoria no IMC
Yanai H., 2022 ⁶²	HBI < 5 na semana 6	Redução ≥ 3 pontos HBI
Matuszczyk M., 2022 ⁶³	PCDAI ≤ 10	Redução $\geq 12,5$ pontos no PCDAI ou Remissão
Niseteo T., 2022 ⁶⁴	wPCDAI $\leq 12,5$	NA

Legenda: Alb – albumina; Ca – Cálcio; CDAI - Índice de Atividade da DC; ERS – Taxa de sedimentação de eritrócitos; Fe – Ferro; HBI – Índice de Harvey-Bradshaw; Hg- Hemoglobina; IMC- Índice de Massa Corporal; K- Potássio; NA – Não Aplicável; Na – Sódio; PCDAI -Índice de Atividade da DC em idade pediátrica; PCR – Proteína C-reativa; PGA - Avaliação global do médico; QV- Qualidade de vida; SES-CD -Pontuação Endoscópica simples para a DC; Vit – Vitamina; wPCDAI – versão adaptada a partir do PCDAI.

4.4.1 Remissão clínica

Os resultados relativamente ao efeito da CDED na remissão clínica da DC foram bastante promissores em todos os estudos.

No primeiro ensaio clínico de Sigall-Boneh R., em 2014⁴⁷, a remissão foi obtida após seis semanas em 33 dos utentes (70,6%), não tendo existido diferença entre crianças (70,1%) e jovens adultos (69,2%). Importa realçar que seis (85,7%) dos utentes que apenas implementaram a CDED sem fórmula polimérica também obtiveram remissão. Após 12 semanas, 27 (84%) dos utentes manteve a remissão. Três sofreram reincidência da doença, e voltaram a implementar a terapêutica nutricional desde o início, e destes, dois obtiveram remissão novamente.

Num outro ensaio clínico⁴⁸, foi avaliado o impacto da CDED+PEN na remissão da doença em utentes com perda de resposta ao tratamento biológico. Foi obtida remissão após seis semanas em 13 (61,9%) dos participantes. Dos 17 utentes que não tinham tido resposta a terapêutica combinada no passado, nove (53%) atingiram remissão da doença, com esta abordagem. Tal como no primeiro estudo, alguns utentes implementaram apenas CDED exclusiva, sendo que três (75%) obtiveram remissão da doença. Após 12 meses, dois participantes sofreram agudização da doença e voltaram a repetir a dietoterapia, tendo ambos sido bem-sucedidos na indução da remissão pela segunda vez.

Urlep D., em 2019⁶⁰, comparou a remissão através de uma dieta anti-inflamatória adaptada da CDED + PEN e através do *gold standard* (EEN). Foi possível verificar que não existiu diferença entre os grupos. Dos 11 utentes que completaram o protocolo CDED+PEN, nove obtiveram remissão (81,8%), e dos 11 que completaram a EEN, também nove obtiveram remissão (81,8%).

Também no estudo de Niseteo T., em 2022⁶⁴, verificou-se uma taxa de remissão da doença de 42 participantes (68,9%), não tendo existido diferença significativa comparativamente aos restantes grupos, apesar de se verificar um número ligeiramente superior no grupo com CDED+PEN (15/20, 75%) em relação ao grupo com EEN (27/41 65,9%). Este, foi um dos dois ensaios clínicos^{48,49}, que testaram a hipótese de iniciar com uma a duas semanas de EEN antes de implementar CDED+PEN, não revelando qualquer benefício na remissão da doença.

Neste trabalho de Niseteo T.⁶⁴, o grupo EEN seguida de CDED+PEN obteve uma taxa de remissão em 12 dos 16 utentes (75%), idêntica à obtida pelo grupo CDED+PEN.

Szczubelek M., em 2021⁶¹, com uma amostra de adultos implementou CDED+PEN, e observou que 76,7% entraram em remissão ao fim de seis semanas e 82,1% ao final de 12 semanas.

No ensaio clínico de Yanai H.⁶², verificou-se que 25 (63%) dos 40 participantes tinham atingido remissão clínica na semana seis, dos quais, 22 (88%) mantinha remissão na semana 12 e 20 (80%) na semana 24. Não foram observadas em nenhum momento, diferenças entre o grupo que implementou CDED+PEN e o grupo com CDED exclusiva.

Nos estudos que não consideraram a remissão como um *outcome* primário, os resultados foram igualmente interessantes.

Levine A., em 2019⁴⁹, comparou a remissão clínica livre de corticosteroides, entre um grupo de crianças com CDED+PEN e outro com EEN. Na semana seis, o primeiro grupo atingiu um valor superior (75%) relativamente ao segundo grupo (59%). Na semana 12, os valores permaneceram semelhantes, mantendo-se superiores no grupo CDED+PEN (75,6%) comparativamente ao grupo EEN (45,1%). Concluiu-se que as crianças que implementaram esta nova estratégia nutricional, tinham menores níveis de inflamação, e por isso, obtiveram uma remissão clínica sem necessidade de corticoterapia.

O declínio observado no número de crianças com EEN em remissão, está provavelmente relacionado com a introdução de dieta livre implementada a partir da sétima semana, enquanto que o outro grupo mantém a CDED e conseqüentemente a exclusão de componentes que afetam diretamente a mucosa intestinal.

Durante este ensaio clínico, cinco utentes tiveram a oportunidade de prosseguir dietoterapia apenas com CDED exclusiva, os cinco (100%) obtiveram remissão na semana seis, dos quais, quatro (80%) mantiveram remissão na semana 12.

Matuszczyk M., em 2022⁶³ foi avaliar o efeito da CDED+PEN no valor de calprotectina fecal em crianças. Neste estudo observou-se que, na amostra inicial, 29 utentes não estavam em remissão, mas na semana 12, 16 (55,1%) destes obtiveram a remissão clínica.

Todos os resultados obtidos relativamente à remissão da doença, podem ser observados de forma sucinta, na Tabela 4.

4.4.2 Resposta clínica

Na avaliação da resposta clínica à terapêutica, o estudo de Sigall-Boneh R., em 2021⁵⁹, colocou a hipótese de que a identificação de utentes com uma resposta clínica

rápida (perto da semana três), associado à boa adesão à dietoterapia, podia prever aqueles que iriam obter remissão clínica na semana seis.

Então, através de uma análise retrospectiva ao ensaio clínico de Levine A., em 2019⁴⁹, foi possível verificar que dos 73 participantes, 61 (83,5%) obtiveram resposta clínica na semana três e 46 (63%) atingiram a remissão nessa mesma semana.

Dos 61 participantes que obtiveram resposta clínica na semana três, 46 (75,4%) atingiram remissão clínica na semana seis.

Em todos os estudos que incluíram resposta clínica como um *outcome*, os resultados foram bastantes positivos, com valores iguais ou superiores a 66%. Nos estudos^{49,60,62} que compararam grupos com CDED+PEN vs grupos com EEN, não se verificaram diferenças na resposta clínica entre ambos.

Todos os resultados obtidos relativamente à resposta clínica, podem ser observados de forma sucinta, na Tabela 4.

4.4.3 Tolerância

Levine A., em 2019⁴⁹, avaliou a tolerância à dieta como o *outcome* principal. Os autores reforçaram que o principal obstáculo à EEN é o facto de a maioria dos utentes não conseguirem manter esta estratégia por muito tempo. Os resultados foram significativos e mostram que a CDED+PEN apresentava uma maior tolerância (97,5%) do que a EEN (73,7%).

4.4.4 Calprotectina fecal

A calprotectina fecal foi o *outcome* principal do ensaio clínico de Matuszczyk M., em 2022⁶³, onde, num grupo de crianças a implementar a dietoterapia CDED+PEN, se observou que o valor de calprotectina fecal normalizou (<250.00 µg/g) em 17 (35,4%) destes, após 12 semanas, e que existiu uma diminuição de pelo menos metade do valor de calprotectina em 26 (54,2%) dos participantes.

Levine A., em 2019⁴⁹ também observou que, na semana seis, existia uma diminuição no valor médio da calprotectina fecal comparativamente à *baseline*, sem diferenças significativas entre o grupo a implementar CDED+PEN (semana zero: 3126 µg/g; semana seis: 1744 µg/g) e o grupo EEN (semana zero: 2647 µg/g; semana seis: 1021 µg/g).

No entanto, entre a semana seis e a semana 12, este valor médio continuou a diminuir significativamente no grupo CDED+PEN (732 $\mu\text{g/g}$), contrariamente ao grupo EEN, que apresentou até uma subida do valor (1589 $\mu\text{g/g}$).

Outros estudos^{60,62} obtiveram resultados em concordância. Urlep D., em 2019⁶⁰, observou uma diminuição no valor médio de calprotectina fecal em ambos os grupos, mas mais expressiva no grupo CDED+PEN (semana 0: 426,5 $\mu\text{g/g}$; semana 6: 138,2 $\mu\text{g/g}$) em comparação com o grupo EEN (semana 0: 381,1 $\mu\text{g/g}$; semana 6: 206,9 $\mu\text{g/g}$).

Yanai H., em 2022⁶² verificou que o valor médio de calprotectina fecal da amostra diminuiu de 262 $\mu\text{g/g}$ na semana zero para 97 $\mu\text{g/g}$ na semana 12, sem diferença entre grupos, e que 16 (40%) dos participantes atingiram valores de calprotectina fecal <100 $\mu\text{g/g}$.

4.5 *Outcomes* secundários

Nos diferentes estudos incluídos nesta revisão, para além da remissão e resposta clínicas, tolerância e calprotectina fecal, outros *outcomes* secundários foram considerados.

Seis estudos incluídos nesta revisão^{47,49,60-63}, analisaram outros parâmetros bioquímicos e outros sete^{47,48,60-64} avaliaram também parâmetros antropométricos.

Urlep D.⁶⁰ e Yanai H.⁶² avaliaram a remissão endoscópica, e Levine A.⁴⁹ avaliou a permeabilidade intestinal e a composição da microbiota.

A qualidade de vida, foi considerada como *outcome* secundário no estudo de Szczubelek M.⁶¹.

4.5.1 Parâmetros bioquímicos

Para além da calprotectina fecal, os parâmetros bioquímicos mais avaliados foram o valor de PCR, ESR e albumina.

Na maioria dos estudos foi possível verificar melhoria destes parâmetros. Sigall-Boneh R., em 2014⁴⁷, mostrou que 21 (70%) dos 30 utentes em remissão que tinham anteriormente a PCR elevada, apresentavam após a implementação da CDED, valores de PCR normalizados (<0,5 mg/L).

Levine A., em 2019⁴⁹, obteve resultados idênticos. O valor médio de PCR melhorou de 23,6 mg/L na semana zero, para um valor médio de 5 mg/L na semana seis, no grupo CDED+ PEN; e de 24 mg/L na semana zero, para 4,1 mg/L na semana seis no

grupo EEN. Na semana 12, a normalização da PCR, ocorreu em 22 (75,9%) dos utentes em remissão no grupo CDED+PEN e em apenas 10 (47,6%) dos utentes em remissão no grupo EEN.

Urlep D., em 2019⁶⁰ também verificou uma descida no valor médio de PCR sem diferenças significativas entre os grupos, ainda que ligeiramente superior no grupo CDED+PEN. Na semana zero, o grupo EEN apresentava valor médio de PCR 16,5mg/L, e o grupo CDED+PEN 18,4mg/L. Na semana seis, o valor médio do grupo EEN era de 8,8mg/L, e no grupo CDED+PEN era de 7,9mg/L. Importa referir que este autor considerou valor negativo de PCR <8mg/L, sendo que, tal apenas se verificou no grupo CDED+PEN.

Szczubelek M., em 2021⁶¹ observou uma descida no valor médio de PCR de 4,30mg/L na *baseline* para 1,30mg/L na semana seis. Na semana 12 o valor médio de PCR era de 1,35mg/L.

Yanai H., em 2022⁶², verificou que nos 30 participantes incluídos com PCR elevada (>5mg/L), existiu uma diminuição desde a semana zero (14,5mg/L) até à semana seis (8,4mg/L) que se manteve na semana 24 (8,0 mg/L). Não se observou diferenças entre os grupos CDED+PEN ou CDED de forma exclusiva.

Também Matuszczyk M., em 2022⁶³, foi ao encontro dos resultados obtidos anteriormente nos diferentes estudos, suportando o benefício da CDED+PEN na normalização do valor de PCR (<0,5mg/L). O valor médio de PCR da amostra total incluída, era de 1.0mg/L na *baseline*, 0,20 mg/L na semana seis e 0,19mg/L na semana 12.

Relativamente ao valor de ESR, os resultados também foram positivos. No estudo de Sigall-Boneh R. em 2014⁴⁷ observou-se uma melhoria do valor médio inicial (29,3mm/h), comparativamente à semana seis (17mm/h).

Urlep D., em 2019⁶⁰, observou também uma descida no valor de ESR desde a semana zero até à semana seis, sem diferenças significativas entre os grupos, mas ligeiramente superior no grupo CDED+PEN. O valor inicial de ESR no grupo EEN era de 37,1 mm/h e na semana seis era de 16,3 mm/h. No grupo CDED+PEN o valor inicial era de 38,5 mm/h e na semana seis era de 13,8mm/h.

Szczubelek M., em 2021⁶¹, verificou uma pequena subida no valor médio de ESR desde a semana zero (9 mm/h) até à semana seis (10 mm/h), mas que diminuiu na semana 12 (6 mm/h).

No estudo de Matuszczyk M., em 2022⁶³, o valor médio inicial era de 21 mm/h, passando para 10 mm/h na semana seis, e para 11 mm/h na semana 12.

No que diz respeito à albumina, cinco estudos^{47,48,60-62} consideraram este parâmetro. Sigall-Boneh R., em 2014⁴⁷ observou uma diminuição no valor médio inicial de 4,20 g/L para 4,07g/L na semana seis. No entanto, dos 36 participantes que não iniciaram imuno-modeladores, mantiveram a dietoterapia e o *follow-up*, verificou-se que o valor médio de albumina aumentou de 3,80g/L na semana zero para 4,12g/L na semana 12. O mesmo autor, num outro ensaio clínico em 2017⁴⁸, também verificou um aumento no valor médio de albumina de 3,5g/L para 3,8g/L.

Urlep D., em 2019⁶⁰, que comparou os valores médios de albumina, nas diferentes intervenções dietéticas, observou que existiu um aumento no valor médio de albumina em ambos os grupos, sem diferenças entre eles. O grupo EEN obteve um aumento no valor médio de 3,2g/L, e o grupo CDED+PEN de 3,5g/L.

4.5.2 Parâmetros antropométricos

Alguns estudos^{47,49,60-64} avaliaram o efeito da dietoterapia no peso e/ou Índice de Massa Corporal (IMC). De uma forma geral, verificou-se um aumento nos valores médios, sem diferenças entre grupos com CDED+PEN e EEN.

Apenas o estudo de Niseteo T, em 2022⁶⁴, observou um aumento de peso e de IMC superior no grupo CDED+PEN comparativamente ao grupo EEN.

4.5.3 Remissão endoscópica

Urlep D.⁶⁰, como referido anteriormente, utilizou como critério para avaliar a remissão endoscópica um valor de SES-CD ≤ 2 .

Concluiu que cinco (45,5%) dos utentes, sem diferença entre os grupos de intervenção, obtiveram remissão endoscópica. Neste ensaio clínico, foi também avaliada a cicatrização total da mucosa definida por um SES-CD com valor igual a zero. O grupo com EEN obteve 45,5% de utentes com cicatrização total da mucosa, enquanto o grupo com CDED+PEN obteve apenas 27,3%.

Por sua vez, Yanai H.⁶², utilizou como critério para definir a remissão endoscópica um valor de SES-CD ≤ 3 , e considerou que este valor indicava também cicatrização total da mucosa. Através de uma colonoscopia realizada às 24 semanas, foi possível apurar que 42,1% dos utentes no grupo CDED+PEN, e que 28,6% dos utentes do grupo a fazer

CDED de forma exclusiva, obtiveram remissão endoscópica, isto é, cicatrização total da mucosa.

4.5.4 Permeabilidade intestinal e microbiota

Levine A., em 2019⁴⁹ avaliou a permeabilidade intestinal dos utentes, através de um teste de proporção lactulose/manitol (L/M), que consiste na ingestão de uma solução açucarada com 5g de lactulose e 1g de manitol. Posteriormente através da análise de urina, determina-se o grau de permeabilidade intestinal.

Foi observado que a razão L/M diminuiu, o que se traduziu numa menor permeabilidade intestinal, após três semanas de dietoterapia no grupo com CDED+PEN, mas não no grupo com EEN. A esta altura, existiam 18 (69%) utentes com permeabilidade intestinal normal no grupo CDED+PEN e 15 (56%) no grupo EEN.

Esse mesmo estudo foi verificar se existia alteração na microbiota, após as diferentes intervenções dietéticas. Para isso, recolheu e analisou amostras de fezes de 70 utentes, 38 no grupo CDED+PEN e 32 no grupo EEN. Concluiu que existia uma diminuição de *Proteobacterias* no grupo a implementar EEN, mas que a partir do momento em que se introduzia uma dieta livre, este benefício era revertido. No entanto, no grupo que implementou CDED+PEN, esta reversão não ocorreu. Neste grupo, manteve-se uma diminuição de *Proteobacterias*, bem como um aumento de *Firmicutes*.

4.5.5 Qualidade de vida

Szczubelek M., em 2021⁶¹ avaliou o efeito da CDED+PEN na qualidade de vida destes utentes. Foi utilizado o questionário *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ)⁶⁰, que revelou uma melhoria significativa na qualidade de vida dos utentes quer na semana seis, quer na semana 12.

Tabela 4 - Visão geral dos estudos relativamente à duração da intervenção, terapêuticas nutricionais implementadas, fórmula nutricional utilizada, outcomes principais e secundários, e resultados relativos à remissão da doença e resposta clínica.

Estudo	Duração da intervenção	Terapêuticas nutricionais	Fórmula nutricional	Principais <i>outcomes</i>	Outros <i>outcomes</i>	Resultados relativos à remissão da doença	Resultados relativos à resposta clínica
Sigall-Boneh R., 2014 ⁴⁷	12 sem	<u>Grupo 1 (n=40)</u> 0-6 sem: CDED+ PEN 50% 7-12 sem: CDED+ PEN 25% <u>Grupo 2 (n=7)</u> 0-12 sem: CDED exclusiva	<i>Modulen, Nestlé</i> <i>Pediasure, Abbott</i>	Resposta clínica Remissão clínica	Peso Parâmetros bioquímicos	Grupo 1 (CDED + PEN): 70,6% (sem.6); 84% (sem.12) Grupo 2 (CDED): 85,7% (sem.12)	78,7% (sem.6)
Sigall-Boneh R., 2017 ⁴⁸	6 sem	<u>Grupo 1 (n=12)</u> 0-6 sem: CDED + PEN 50% <u>Grupo 2 (n=4)</u> 0-6 sem: CDED exclusiva <u>Grupo 3 (n=5)</u> 0-2 sem: EEN 3-6 sem: CDED + PEN 50%	<i>Modulen, Nestlé</i> <i>Pediasure, Abbott</i>	Resposta clínica Remissão clínica	NA	Grupo 1 (CDED + PEN): 61,9% (sem.6) Grupo 2 (CDED): 75% (sem.6) Grupo 3 (EEN + CDED + PEN): 60% (sem.6)	90,4% (sem.6)
Levine A., 2019 ⁴⁹	12 sem	<u>Grupo 1 (n=40)</u> 0-6 sem: CDED+ PEN 50% 7-12 sem: CDED+ PEN 25% <u>Grupo 2 (n=38)</u> 0-6 sem: EEN 7-12 sem: PEN 25% + Dieta livre	<i>Modulen, Nestlé</i>	Tolerância à dieta	Resposta clínica Remissão clínica Permeabilidade intestinal Má adesão Composição da microbiota Peso Parâmetros bioquímicos Calprotectina fecal	Grupo 1 (CDED+PEN): 75% (sem.6); 75,6% (sem.12) Grupo 2 (EEN): 59% (sem.6), 45,1% (sem.12)	Grupo 1 (CDED+PEN): 85% (sem.6) Grupo 2 (EEN): 85,3% (sem.6)
Urlep D., 2019 ⁶⁰	6 sem	<u>Grupo 1 (n=13)</u> 6 sem: EEN <u>Grupo 2 (n=12)</u> 0-12 sem: Dieta adaptada da CDED + PEN 75%	<i>Alicalm, Nutricia</i>	Remissão clínica	Resposta clínica Remissão endoscópica Parâmetros antropométricos Parâmetros bioquímicos Calprotectina fecal	Grupo 1 (EEN): 81,8% (sem.6) Grupo 2 (CDED adaptada +PEN): 81,8% (sem.6)	Grupo 1 (EEN): 90,9% (sem.6) Grupo 2 (CDED adaptada +PEN): 100% (sem.6)

Sigall-Boneh R., 2021 ⁵⁹	6 sem	<u>Grupo 1 (n=39)</u> 0-6 sem: CDED+ PEN 50% <u>Grupo 2 (n=34)</u> 0-6 sem: EEN	<i>Modulen, Nestlé</i>	Resposta clínica rápida	Remissão clínica	Amostra total: 63% (sem.3); 67% (sem. 6) Grupo 1 (CDED+PEN): 61,5% (sem.3) Grupo 2 (EEN): 64,7% (sem.3)	Amostra total: 83,5% (sem.3) Grupo 1 (CDED+ PEN): 82% (sem.3) Grupo 2 (EEN): 85% (sem.3)
Szczubelek M., 2021 ⁶¹	12 sem	<u>Amostra (n=32)</u> 0-6 sem: CDED + PEN 50% 7-12 sem: CDED + PEN 25%	<i>Modulen, Nestlé</i>	Remissão clínica	Resposta clínica Parâmetros antropométricos Parâmetros bioquímicos Qualidade de vida Calprotectina fecal	76,7% (sem.6); 82,1% (sem.12)	83,3% (sem.6); 85,7% (sem.12)
Yanai H., 2022 ⁶²	24 sem	<u>Grupo1 (n=19)</u> 0-6 sem: CDED + PEN (1000kcal) 7-12 sem: CDED + PEN (600Kcal) 13-24 sem: CDED + PEN (600 kcal) ou CDED exclusiva <u>Grupo 2 (n=21)</u> CDED exclusiva	<i>Modulen, Nestlé</i>	Remissão clínica	Remissão livre de corticosteroides Resposta clínica Remissão endoscópica Parâmetros bioquímicos Calprotectina fecal Parâmetros antropométricos Adesão	Grupo 1 (CDED + PEN): 68,4% (sem.6); 63,2% (sem.12); 63,2% (sem.24) Grupo 2 (CDED): 57,1% (sem.6); 47,6% (sem.12); 38,2% (sem.24)	Grupo 1 (CDED+ PEN): 73,7% (sem.6) Grupo 2 (CDED): 66,7%
Matuszczyk M., 2022 ⁶³	12 sem	<u>Amostra (n=48)</u> 0-6 sem: CDED + PEN 50% 7-12 sem: CDED + PEN 25%	<i>Modulen, Nestlé</i>	Calprotectina fecal normal após 12 semanas	Resposta clínica Remissão clínica Parâmetros bioquímicos Parâmetros antropométricos	55,1% (sem.12)	69% (sem.12)
Niseteo T., 2022 ⁶⁴	6-9 sem	<u>Grupo 1 (n=16)</u> 0-1/2 sem: EEN 2/3-8/9 sem: CDED +PEN 50% <u>Grupo 2 (n=4)</u> 0-6 sem: CDED +PEN 50% <u>Grupo 3 (n=41)</u> 0-6/8 sem: EEN	<i>Modulen, Nestlé</i> <i>Pediasure, Abbott</i> <i>NutriniDrink, Nutricia</i> <i>Resource Jr, Nestlé</i> <i>Resource 2.0, Nestlé</i>	Remissão clínica	Parâmetros antropométricos	Grupo 1 (EEN + CDED+PEN): 75% (sem.8-9) Grupo 2 (CDED+PEN): 75% (sem.6) Grupo 3 (EEN): 65,9% (sem.6)	NA

Legenda: CDED- *Crohn's Disease Exclusion Diet*; EEN- Nutrição Entérica Exclusiva; Jr – Júnior; NA – Não Aplicável; PEN- Nutrição Entérica Parcial; Sem.- Semana;

5. DISCUSSÃO

De acordo com os resultados nos estudos incluídos, esta nova abordagem terapêutica parece ser eficaz na indução da remissão da doença, quer em crianças e jovens, quer em adultos. No entanto, importa perceber se existe vantagem na sua utilização, comparativamente ao *gold standard* (EEN), com evidência para induzir a remissão na DC, principalmente em idade pediátrica.²⁸

A maioria dos resultados nos ensaios clínicos, que comparavam as duas abordagens, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

No entanto, no que diz respeito à tolerância, Levine A.⁴⁹ mostrou que esta era superior no grupo CDED+PEN comparativamente ao grupo EEN.

Relativamente à remissão clínica, nos estudos de Levine A.⁴⁹ e Niseteo T.⁶⁴ observaram-se resultados superiores no grupo CDED+PEN, tendo esta diferença sido significativa no primeiro estudo.

No que diz respeito aos parâmetros bioquímicos, também foram identificados alguns resultados mais benéficos no grupo CDED+PEN, em comparação com o grupo EEN. Por exemplo, nos estudos de Levine A.⁴⁹ e Urlep D.⁶⁰, verificou-se uma eficácia superior no grupo CDED+PEN, na diminuição do valor médio de calprotectina fecal e na normalização da PCR. Urlep D.⁶⁰ observou ainda uma maior diminuição no valor de ESR, neste grupo em relação ao grupo EEN.

Niseteo T.⁶⁴ identificou que o ganho de peso e aumento no valor de IMC foi superior no grupo CDED+PEN.

Acerca da permeabilidade intestinal e da composição da microbiota, Levine A.⁴⁹ também observou resultados mais positivos no grupo CDED+PEN do que no grupo EEN.

Nos ensaios clínicos^{48,49,64} que implementaram EEN previamente à CDED+PEN, não se verificou diferença em termos de remissão clínica, o que sugere que não existe benefício nesta prática.

Um resultado interessante, verificou-se nos ensaios clínicos onde se implementou CDED de forma exclusiva^{47,48,62}, em que a taxa de remissão foi igualmente elevada. No entanto, existe a necessidade de realizar estudos com amostras maiores e maior poder estatístico.

Como referido anteriormente, a utilização de CDED+PEN destacou-se em vários aspetos e levantou questões pertinentes no que diz respeito à influência da dieta na

microbiota intestinal. Uma das principais vantagens parece mesmo ser o facto da melhor tolerância face à EEN, o que se traduz numa maior adesão a longo prazo.⁴⁹

O estudo da implementação desta dietoterapia estabeleceu também um cenário de causa-efeito, sugerindo que os componentes dietéticos excluídos na CDED, são agentes promotores da inflamação causada pela disbiose intestinal.^{12,14,49}

Assim sendo, as alterações na dieta, estão diretamente relacionadas com a alteração da composição da microbiota e com o processo inflamatório. De facto, foi observada uma diminuição nos parâmetros inflamatórios, nomeadamente calprotectina fecal e PCR, o que se refletiu na cicatrização da mucosa, confirmada endoscopicamente, que é, no fundo, um dos principais objetivos na remissão da DC.^{14,18,49}

Verificou-se também que o valor da calprotectina fecal média aumentou no grupo que implementou EEN, a partir do momento em que introduziu dieta livre.⁴⁹ Este acontecimento reforça ainda mais o efeito direto da dieta na mucosa intestinal.^{12,14,15,18}

Relativamente à severidade da doença, foi possível verificar que os estudos que incluíram casos com doença moderada a severa, obtiveram remissão clínica em mais de 60% desses utentes.^{48,61} No entanto, o número de participantes em cada estudo reduz o poder estatístico, sendo necessário mais estudos, no sentido de perceber se o grau de severidade da doença pode ou não ser um fator limitante na implementação desta dietoterapia.

Outro fator a considerar é, sem dúvida, o tempo de duração da intervenção e a necessidade de manter PEN. Apenas um dos estudos⁶¹ seguiu a amostra de utentes por um período superior a 12 semanas. Os resultados mostraram que parecia existir um benefício em garantir 25% das necessidades energéticas com PEN na fase de manutenção da CDED.

No entanto, no ensaio clínico de Sigall-Boneh R. em 2014⁴⁷, 15 utentes mantiveram seguimento por um período entre seis meses a dois anos. Estes, a partir da semana 12, não implementaram qualquer dietoterapia, tendo sido apenas recomendado seguir os princípios da CDED, reduzindo a exposição individual aos componentes dietéticos que afetam diretamente a microbiota. Dos 15 utentes, 11 (73,3%), mantiveram a medicação habitual com imuno-modeladores, sem necessidade de ajustes, enquanto os restantes quatro não necessitaram de farmacoterapia e 11 (73,3%) obtiveram ainda cicatrização total da mucosa.

Conclui-se que são necessários ensaios clínicos mais robustos, randomizados, cegos para os investigadores, com amostras maiores e com um maior tempo de *follow-*

up, a fim de perceber os efeitos desta dietoterapia a longo prazo e a necessidade ou não de manter nutrição entérica de forma parcial após as 12 semanas.

A fórmula de nutrição entérica, *Modulen IBD da Nestlé Health Science*, foi a mais utilizada nos estudos incluídos. Esta é uma fórmula completa polimérica em pó, enriquecida em TGF- β 2 com ação importante na regulação da resposta imunitária, e consequentemente, no processo inflamatório, como descrito anteriormente.^{41,67}

A fórmula *Modulen IBD*, contém alguns componentes que contrariam os princípios da CDED, como por exemplo, gordura proveniente do leite, lecitina de soja como emulsionante e açúcares.⁴¹ No entanto, isso pareceu não afetar os resultados, indo ao encontro da evidência, e sugerindo que provavelmente estes componentes em quantidades muito limitadas não afetam a capacidade de regeneração da mucosa intestinal e de remissão da doença.^{15,35}

Outra perspectiva, é o facto de o efeito ser independente à da fórmula, uma vez que nos ensaios clínicos onde se incluiu um grupo com CDED exclusiva, os resultados da remissão foram igualmente promissores. Também nos três estudos que utilizaram outras fórmulas, para além da *Modulen IBD*, não foram reportadas diferenças significativas na remissão e/ou resposta clínica.^{47,48,64}

Reforça-se novamente a necessidade de mais estudos que comparem a utilização de CDED exclusiva e CDED+PEN, de forma a tornar mais robusta a evidência sobre efeitos benéficos que esta abordagem aparenta ter.

A avaliação detalhada do estado nutricional não foi considerada. Alguns estudos limitaram-se a avaliar o peso de forma isolada^{47,49,64} e outros juntamente com o IMC^{60,61,63}. Apesar de ter sido observado uma melhoria geral nestes parâmetros, os resultados não foram significativos em apenas um dos estudos⁶⁴.

Apenas um estudo⁶¹, avaliou parâmetros bioquímicos como os níveis de ferro, vitaminas e cálcio, e verificou que a implementação da CDED+PEN, otimizou estes valores. Foi também possível observar em alguns estudos, uma melhoria no valor total de albumina.^{47,48,60}

Considera-se assim, que serão necessários estudos com desenho mais específico, que avaliem o estado nutricional de modo abrangente, durante e após a implementação desta dieta.

É importante referir que múltiplos autores destacaram o acompanhamento nutricional ao longo das diferentes fases da dieta, como um fator relevante para o sucesso da terapêutica. Materiais de suporte sobre a explicação da dieta, listas de alimentos

permitidos e proibidos, receitas, e ainda a disponibilidade da equipa de nutricionistas, mostraram-se fundamentais para a adesão e manutenção da CDED.

Foram encontradas algumas limitações na qualidade dos dados analisados, entre as quais, o tamanho da amostra incluída nos estudos, a não ocultação da intervenção aos investigadores na maioria dos estudos e ainda, um tempo de intervenção e *follow-up* relativamente curto.

Importa referir que, esta revisão sistemática aplicou uma metodologia consistente, com critérios de inclusão e exclusão bem definidos, e abrangendo diferentes bases de dados. Foram incluídos todos os estudos publicados até a data, que implementaram CDED em crianças e ou adultos com DC ativa.

A análise dos artigos para seleção, foi praticada por dois revisores, diminuindo o risco de erro e garantindo maior qualidade e relevância nas publicações selecionadas. Nos casos de dúvida ou opinião contraditória, um terceiro elemento foi incluído na seleção dos estudos.

A presente revisão sistemática seguiu as recomendações PRISMA^{50,51} e foi suportada por um protocolo submetido na PROSPERO⁵⁶ e aprovado com o número CRD42022335076.

O *software Cochrane RevMan 5*⁵⁸, foi utilizado para a análise do risco de viés dos estudos incluídos, permitindo uma análise mais detalhada e completa dos mesmos.

Um dos interesses desta revisão foi precisamente explicar e resumir a evidência atual. Durante a elaboração deste trabalho foram publicadas, pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), novas *guidelines* de Nutrição Clínica na DII.⁶⁸

Importa ainda referir que esta é, à data, a única revisão sistemática sobre este tema, com potencial no suporte à decisão clínica sobre a intervenção nutricional mais adequada nestes utentes.

Os resultados desta revisão parecem ir ao encontro das mais recentes recomendações da ESPEN, que refere que a CDED+PEN deve ser uma alternativa à EEN em crianças e jovens com doença leve a moderada, para atingir a remissão clínica. No que diz respeito à idade adulta, as recomendações indicam que a CDED deve ser considerada, com ou sem nutrição entérica.⁶⁸

Conclui-se que esta é sem dúvida uma nova terapêutica nutricional a considerar na DC, no entanto são necessários estudos mais robustos, nomeadamente sobre a eficácia na remissão a longo prazo, os possíveis riscos de deficiências nutricionais e o potencial

efeito promotor de distúrbios do comportamento alimentar devido ao uso prolongado de uma dieta de exclusão.⁶⁸

6. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse.

7. SUPORTE FINANCEIRO

Não existiu nenhum financiamento que suporte esta revisão sistemática.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):803-818. doi:10.1097/MCG.0000000000000660
2. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7-27. doi:10.1016/j.crohns.2009.12.003
3. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2020;39(3):632-653. doi:10.1016/j.clnu.2019.11.002
4. Wark G, Samocha-Bonet D, Ghaly S, Danta M. The role of diet in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease: A review. *Nutrients*. 2021;13(1):1-26. doi:10.3390/nu13010135
5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
6. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
7. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-727. doi:10.1038/nrgastro.2015.150
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
9. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2020;35(3):380-389. doi:10.1111/jgh.14872
10. Magro F, Portela F, Lago P, et al. Burden of Disease and Cost of Illness of Inflammatory Bowel Diseases in Portugal. *GE Port J Gastroenterol*. Published online August 15, 2022. doi:10.1159/000525206
11. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806. doi:10.1097/MPG.0000000000000239
12. Levine A, Wine E. Effects of enteral nutrition on Crohn's Disease: Clues to the impact of diet on disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1322-1329. doi:10.1097/MIB.0b013e3182802acc

13. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 2020;15(1). doi:10.1186/s13062-020-00280-5
14. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1). doi:10.1007/s12328-017-0813-5
15. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2018;67(9):1726-1738. doi:10.1136/gutjnl-2017-315866
16. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):780-789. doi:10.1111/apt.14291
17. Weiss GA, Henet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(16):2959-2977. doi:10.1007/s00018-017-2509-x
18. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-851. doi:10.1016/j.crohns.2013.06.001
19. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A Simple Classification of Crohn's Disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(1):8-15. doi:10.1097/00054725-200002000-00002
20. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
21. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-1321. doi:10.1002/ibd.21493
22. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's Disease Activity Index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-444. doi:10.1016/S0016-5085(76)80163-1
23. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the harvey-bradshaw index. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(4):304-310. doi:10.1097/01.MIB.0000215091.77492.2a
24. Harvey RF, Bradshaw JM. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. *The Lancet*. 1980;315(8167):514. doi:10.1016/S0140-6736(80)92767-1

25. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439-447. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1678008>
26. Matuszczyk M, Kierkus J. Nutritional therapy in pediatric crohn's disease—are we going to change the guidelines? *J Clin Med.* 2021;10(14). doi:10.3390/jcm10143027
27. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180
28. Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2021;15(2):171-194. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa161
29. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric Diet Alone Versus Corticosteroids in the Treatment of Active Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2006;4(6):744-753. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.010
30. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, et al. Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy - A Randomised Prospective Clinical Trial in Children with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(7):846-855. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy207
31. Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics.* 2019;15(1):26-36. doi:10.1007/s12519-018-0204-0
32. Lee D, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1087-1106. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.007
33. Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clinical Nutrition.* 2019;38(1):80-89. doi:10.1016/j.clnu.2018.01.020
34. Whitten KE, Rogers P, Ooi CKY, Day AS. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis.* 2012;13(2):107-112. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00558.x
35. Logan M, Gkikas K, Svolos V, et al. Analysis of 61 exclusive enteral nutrition formulas used in the management of active Crohn's disease—new insights into dietary disease triggers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(10):935-947. doi:10.1111/apt.15695

36. di Mola FF, Friess H, Scheuren A, et al. Transforming Growth Factor- β s and Their Signaling Receptors Are Coexpressed in Crohn's Disease. *Ann Surg.* 1999;229(1):67-75. doi:10.1097/00000658-199901000-00009
37. Ihara S, Hirata Y, Koike K. TGF- β in inflammatory bowel disease: a key regulator of immune cells, epithelium, and the intestinal microbiota. *J Gastroenterol.* 2017;52(7):777-787. doi:10.1007/s00535-017-1350-1
38. Triantafyllidis JK, Tzouvala M, Triantafyllidi E. Enteral nutrition supplemented with transforming growth factor-B, colostrum, probiotics, and other nutritional compounds in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2020;12(4). doi:10.3390/nu12041048
39. Schmidt-Weber CB, Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor- β in immune tolerance induction and inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2004;16(6):709-716. doi:10.1016/j.coi.2004.09.008
40. Zadák Zdenek, Kent-Smith Luiza. Basics in clinical nutrition: Commercially prepared formulas. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab.* 2009;4(5):e212-e215. doi:10.1016/j.eclnm.2009.05.005
41. Nestlé Health Science. MODULEN IBD. <https://www.nestlehealthscience.pt/marcas/resource/pediatrics/modulen-ibd>
42. Hansen T, Duerksen DR. Enteral nutrition in the management of pediatric and adult crohn's disease. *Nutrients.* 2018;10(5). doi:10.3390/nu10050537
43. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: A randomised controlled trial. *Gut.* 2006;55(3):356-361. doi:10.1136/gut.2004.062554
44. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, et al. Comparative effectiveness of nutritional and biological therapy in North American children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1786-1793. doi:10.1097/MIB.0000000000000426
45. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, Van Limbergen JE. Nutritional therapy strategies in pediatric Crohn's disease. *Nutrients.* 2021;13(1):1-20. doi:10.3390/nu13010212
46. Wall CL, Day AS, Gearry RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43):7652-7660. doi:10.3748/wjg.v19.i43.7652
47. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1353-1360. doi:10.1097/MIB.0000000000000110

48. Boneh RS, Shabat CS, Yanai H, et al. Dietary therapy with the Crohn's disease exclusion diet is a successful strategy for induction of Remission in children and adults failing biological therapy. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1205-1212. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx071
49. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):440-450.e8. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.021
50. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n160
51. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71
52. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123(3):A12-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7582737>
53. Counsell C. Formulating Questions and Locating Primary Studies for Inclusion in Systematic Reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127(5):380. doi:10.7326/0003-4819-127-5-199709010-00008
54. Caldwell PHY, Bennett T, Mellis C. Easy guide to searching for evidence for the busy clinician. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(12):1095-1100. doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02503.x
55. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. doi:10.1186/2046-4053-4-1
56. National Institute for Health and Care Research. International Prospective Register of Systematic Reviews: PROSPERO. <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
57. RAYYAN. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews. <https://www.rayyan.ai/>
58. Cochrane. RevMan: systematic review and meta-analysis tool for researchers worldwide. <https://revman.cochrane.org/>
59. Sigall Boneh R, Van Limbergen J, Wine E, et al. Dietary Therapies Induce Rapid Response and Remission in Pediatric Patients With Active Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(4):752-759. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.006
60. Urlep D, Benedik E, Brecelj J, Orel R. Partial enteral nutrition induces clinical and endoscopic remission in active pediatric Crohn's disease: results of a prospective

- cohort study. *Eur J Pediatr.* 2020;179(3):431-438. doi:10.1007/s00431-019-03520-7
61. Szczubełek M, Pomorska K, Korólczyk-Kowalczyk M, Lewandowski K, Kaniewska M, Rydzewska G. Effectiveness of crohn's disease exclusion diet for induction of remission in crohn's disease adult patients. *Nutrients.* 2021;13(11). doi:10.3390/nu13114112
 62. Yanai H, Levine A, Hirsch A, et al. The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(1):49-59. doi:10.1016/S2468-1253(21)00299-5
 63. Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, et al. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. *J Clin Med.* 2022;11(14). doi:10.3390/jcm11144146
 64. Niseteo T, Sila S, Trivić I, Mišak Z, Kolaček S, Hojsak I. Modified Crohn's disease exclusion diet is equally effective as exclusive enteral nutrition: Real-world data. *Nutrition in Clinical Practice.* 2022;37(2):435-441. doi:10.1002/ncp.10752
 65. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(1):55-62. doi:10.1002/ibd.21649
 66. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in Crohn's disease. *Saudi Journal of Gastroenterology.* 2016;22(3):183-191. doi:10.4103/1319-3767.182455
 67. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(7):503-507. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18751627>
 68. Bischoff SC, Bager P, Escher J, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition.* 2023;42(3):352-379. doi:10.1016/j.clnu.2022.12.004
 69. Nutricia. Elemental 028 Extra Powder. <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/elemental-028-extra-powder.html>

9. APÊNDICES

Apêndice A - Composição Nutricional das fórmulas *Modulen IBD* (Nestlé)⁴¹ e *Elemental 028* (Nutricia)⁶⁹.

Composição Nutricional por 100ml	<i>Modulen IBD</i>	<i>Elemental 028</i>
Energia (kcal)	100	89
Lípidos (g)	4,6 (42% VET)	3,5 (36% VET)
Saturados (g)	2,6	1,3
Monoinsaturados (g)	0,28	1,5
Polinsaturados (g)	0,5	0,5
TCM (g)	1,2	1,2
Ácido alfa linolénico (mg)	40	Ø
Ácido linoleico (mg)	420	Ø
Hidratos de Carbono (g)	11 (43% VET)	11,8 (53% VET)
Dos quais açúcares	4,2	1,1
Lactose	-	-
Proteínas (g)	3,6 (15% VET)	2,5 (11% VET)
Sal (g)	0,085	ND
Sódio (mg)	34	61
Potássio (mg)	120	93
Cloro (mg)	73	67
Cálcio (mg)	89	49
Fósforo (mg)	60	40
Magnésio (mg)	20	16
Ferro (mg)	1,1	0,84
Zinco (mg)	0,94	0,84
Cobre (mg)	0,098	0,080
Manganês (mg)	0,20	0,12
Flúor (mg)	<0,02	-
Selénio (µg)	3,4	3
Crómio (µg)	5	3
Iodo (µg)	10	6,7
Molibdénio (µg)	7,4	6,7
Vitamina A (µg)	82	66
Vitamina D (µg)	1	0,5
Vitamina E α-tocoferol (mg)	1,3	1,2
Vitamina K (µg)	5,4	5

Vitamina C (mg)	9,4	5,7
Tiamina (mg)	0,12	0,12
Riboflavina (mg)	0,13	0,12
Niacina / NE (mg)	1,2 / 2,0	0,84 / 1,8
Vitamina B6 (mg)	0,17	0,16
Ácido fólico (µg)	24	17
Vitamina B12 (µg)	0,32	0,34
Biotina (µg)	3,2	3,6
Ácido pantoténico (mg)	0,48	0,40
Colina (µg)	7	18
Osmolaridade (mOsm/l)	290	502

Legenda: VET – valor energético total; TCM -triglicéridos de cadeia média; Ø – sem informação sobre estes dados; α-alfa; NE – equivalentes de niacina;

Apêndice B: Descrição da CDED nas diferentes fases (Adaptado de Sigall-Boneh., 2014⁴⁷ e Levine A., 2019⁴⁹).

Fase 1 (0-6 semanas)	
Alimentos obrigatórios	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2 ovos + mínimo 150-200g peito de frango fresco; ○ 2 batatas frescas descascadas, cozidas e arrefecidas antes do consumo; ○ 2 bananas + 1 maçã descascada.
Alimentos e bebidas permitidas	<ul style="list-style-type: none"> ○ 100-150g de peixe fresco magro uma vez por semana, substituindo o frango; ○ Arroz Branco (ilimitado); ○ <i>Noodles</i> de arroz sem conservantes (ilimitado); ○ Farinha de arroz para panificação (ilimitada); ○ 1 Abacate por dia e não mais que 1/2 abacate por refeição; ○ 5 Morangos maduros / dia ○ 1 Fatia de melão / dia; ○ 2 Tomates / dia (ou 6 tomates cereja). ○ 2 Pepinos/ dia descascados; ○ 1 Cenoura /dia; ○ Espinafre fresco (1 chávena de folhas cruas/dia); ○ 3 Folhas de alface (uma vez ao dia); ○ Azeite, óleo de canola; ○ Sal, pimenta, paprica, canela, cominho, curcumina; ○ Hortelã, orégão, coentro, alecrim, sálvia, manjerição, tomilho, endro, salsa; ○ Cebola, alho, gengibre, sumo de limão ou lima frescos; ○ Mel (3 colheres de sopa/dia), açúcar de mesa (4 colheres de chá/dia) ○ Água, água com gás, infusões de ervas (fatias de limão, laranja ou folhas de hortelã podem ser adicionadas para saborear) ○ 1 Copo de sumo de laranja espremido na hora diariamente.
Alimentos e bebidas proibidas	<p>Qualquer alimento que não conste na lista dos alimentos obrigatórios/permitidos, considera-se proibido.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Carnes processadas e peixes pré-cozidos ou defumados; ○ Frutos do mar; ○ Carne vermelha, porco, peru, outras partes do frango; ○ Produtos de soja;

- Lacticínios;
- Gelados;
- Bebidas vegetais (soja, amêndoa, arroz)
- Produtos à base de trigo, cereais matinais, pão e produtos de massa levados ao forno de qualquer tipo;
- Fermento de padeiro;
- Todas as outras farinhas;
- Produtos sem glúten não listados nos permitidos;
- Produtos de soja;
- Leguminosas (lentilhas, ervilhas, grão- de-bico e feijão);
- Milho;
- Batatas congeladas;
- Frutas desidratadas, dióspiros, figo, maracujá, romã, e todas as outras que não são permitidas;
- Todo o tipo de frutos oleaginosos;
- Legumes congelados; couve; alho-francês; aipo, espargos, alcachofra, e todos os restantes que não são permitidos;
- Margarina, molhos industriais, molhos para salada;
- Xaropes (xarope de açúcar, xarope de milho, etc);
- Geleia de qualquer tipo;
- Adoçantes artificiais;
- Misturas de especiarias;
- Outros óleos (óleo de soja, óleo de girassol, óleo de milho, etc) e sprays de óleo;
- Todos os refrigerantes e sumos de frutas, ou outras bebidas adoçadas;
- Bebidas alcoólicas;
- Café;
- Todos os tipos de chá (folhas soltas ou saquetas de chá);
- Produtos enlatados, snacks empacotados (batatas fritas, *pretežls*, pipocas, etc)
- Doces, chocolate, bolos, biscoitos;
- Pastilha elástica.

Fase 2 (7-12 semanas)

Alimentos obrigatórios	Mantém os alimentos obrigatórios da fase anterior.
Alimentos e bebidas permitidas	<p>Mantém os alimentos e bebidas da fase anterior e ainda permite o consumo de:</p> <ul style="list-style-type: none">○ 1 Lata de atum uma vez por semana em azeite ou óleo de canola;○ Bife magro de carne bovina fresca não processada até 200g por semana (apenas uma vez por semana e se realmente desejado);○ ½ Batata-doce por dia;○ Pão integral (1 fatia dia);○ Lentilhas, ervilhas, grão-de-bico, feijão (1/2 chávena destas leguminosas secas e cruas, por dia);○ Quinoa (ilimitada);○ ½ Chávena de aveia (permitindo uma porção de aveia ou biscoitos 1-2 dias);○ Pêra, pêsego ou kiwi/dia (podem ser adicionados na semana 7-9);○ 10 Amoras podem substituir os morangos permitidos;○ A partir da semana 10, todas as frutas podem ser introduzidas em pequenas quantidades – exemplo: ½ chávena de manga, ananás, pedaços de laranja (expecto as que estão na lista dos proibidos);○ Courgette (1 grande ou 2 pequenas), 4-6 cogumelos frescos, 2 brócolos ou florzinha de couve-flor (mas não todos ao mesmo tempo);○ A partir da semana 10 todos os vegetais são permitidos;
Alimentos e bebidas proibidas	Mantém os alimentos e bebidos mencionados na fase anterior.

Fase de manutenção (>13semanas)	
Alimentos obrigatórios	Deixam de existir alimentos obrigatórios, mantem-se a recomendação de evitar alimentos potencialmente nocivos.
Alimentos e bebidas permitidas	<p>Mantém os alimentos e bebidas da fase anterior e ainda permite o consumo de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pode usar outras partes do frango, mas evite pele, asas e órgãos internos; ○ Frutos do mar frescos, peixes magros ou salmão uma vez por semana, mas evitar: frutos do mar e peixes pré-embalados ou congelados; ○ 1 iogurte natural 5 dias/semana (sem ser magro); ○ 2 Fatias de pão integral por dia; ○ 1 pequena porção de massa pode ser consumida em vez de pão (1 chávena de massa cozida); ○ Todas as frutas e bagas, incluindo frutas desidratadas, se livres de sulfito, exceto as frutas não permitidas mencionadas; ○ Todos os vegetais, exceto os desaconselhados (se não houver nenhuma restrição); ○ 1 Chávena de café ou chá preto (sem ser café instantâneo ou cápsulas e apenas 1 por dia).
Refeições livres (sábado e domingo)	<p>Esta fase permite alimentos nas refeições livres que não são compatíveis com o CDED: 1 pequeno-almoço caseiro livre + 1 refeição caseira livre (almoço ou jantar) por dia aos sábados e domingos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pequeno-almoço - exemplos do que pode incluir: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pão, cereais de pequeno-almoço, leite, queijo, ovos, panquecas, <i>muffins</i>, <i>bagels</i>, aveia, compotas, patês, etc. ➤ Almoço/Jantar – exemplos do que pode incluir: <ul style="list-style-type: none"> ○ Refeições de fast-food caseiras (hambúrguer e batatas fritas, pizza, etc.) ○ Carne de porco, frutos do mar, salmão, atum; ○ Produtos lácteos (molho de queijo, natas, etc) ○ Uma porção de sobremesa de qualquer bolo/tarte ou uma bola de gelado; ○ Uma garrafa de cerveja ou um copo de vinho.