

DIETA DE EXCLUSÃO NA INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DA REMISSÃO NA DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

CROHN'S DISEASE EXCLUSION DIET FOR INDUCTION AND MAINTENANCE OF REMISSION: A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

¹ Escola Superior de Saúde de Leiria do Instituto Politécnico de Leiria, Campus 2 - Morro do Lena, Alto do Vieiro, Apartado 4137, 2411-901 Leiria, Portugal

² ciTechCare - Center for Innovative Care and Health Technology, Hub de Inovação de Saúde | Politécnico de Leiria, Campus 5, Rua das Olhalvas, 2414-016 Leiria, Portugal

³ Escola Superior de Desporto de Rio Maior do Instituto Politécnico de Santarém, Av. Dr. Mário Soares, n.º 110, 2040-413 Rio Maior, Portugal

*Endereço para correspondência:

Rui Jorge
Escola Superior de Saúde de Leiria do Instituto Politécnico de Leiria, Campus 2 - Morro do Lena - Alto do Vieiro, Apartado 4137, 2411-901 Leiria, Portugal
rui.jorge@ipleiria.pt

Histórico do artigo:

Recebido a 19 de janeiro de 2024
Aceite a 10 de outubro de 2024

Beatriz Bento José¹  ; Rui Jorge^{1-3*} 

RESUMO

Vários estudos têm explorado o papel da dieta de exclusão na doença de Crohn, sendo esta dieta uma opção terapêutica, quer em crianças, adolescentes ou adultos. A presente revisão narrativa procura resumir a evidência disponível sobre a eficácia da Dieta de Exclusão na indução e manutenção da remissão em pessoas com doença de Crohn. A dieta de exclusão da doença de Crohn é uma estratégia de longo prazo, que aparentemente atua nos mecanismos que influenciam o aparecimento da inflamação, usando alimentos específicos e reduzindo a exposição alimentar a produtos que afetam negativamente a microbiota, induzindo e mantendo a remissão.

PALAVRAS-CHAVE

Dieta de exclusão, Doença de Crohn, Remissão

ABSTRACT

Several studies have explored the role of the Crohn's disease exclusion diet, as a therapeutic option, either in children, adolescents or adults. This narrative review aims to summarize the available evidence on the effectiveness of the Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in people with Crohn's disease. The Crohn's disease exclusion diet is a long-term strategy, which apparently acts on the mechanisms that influence the onset of inflammation, using specific foods and reducing the dietary exposure to products that negatively affect the microbiota, inducing and maintaining remission.

KEYWORDS

Exclusion diet, Crohn's disease, Remission

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crónica de etiologia desconhecida associada a uma resposta imunológica alterada. Desenrola-se entre períodos de atividade e remissão, podendo afetar gravemente a qualidade de vida dos doentes (1-3). Esta doença manifesta-se maioritariamente no íleo e cólon, podendo provocar alterações em qualquer região do trato gastrointestinal, ou seja, desde a boca até ao ânus (2-5). A prevalência da DC tem vindo a aumentar em todo o mundo tanto em adultos como em crianças e caracteriza-se por sintomas comuns como diarreia, dor abdominal, perda de sangue retal, fadiga, febre e perda de peso (1-4, 6).

O tratamento da DC é focado no controlo da inflamação e na indução da remissão. Este envolve terapêutica farmacológica e, dependendo da gravidade da doença, em alguns doentes, poderá ser necessário o recurso a tratamento cirúrgico (2, 5).

Apesar da sua etiologia exata até, ao momento, ser desconhecida, acredita-se que a interação entre

diferentes fatores, como a predisposição genética, fatores ambientais, disbiose da microbiota e defeitos que afetam o sistema imunológico inato e as funções da barreira intestinal, possam desencadear o aparecimento da DC (1-4, 6). A dieta e a exposição a antibióticos são fatores ambientais que têm sido relacionados ao desenvolvimento da doença (1, 2, 4, 6).

De facto a dieta é um dos principais fatores que influencia o normal funcionamento intestinal, impactando a microbiota intestinal, a função da barreira intestinal e a imunidade, sendo por isso a terapia nutricional e alimentar cada vez mais importante como tratamento adjuvante desta condição (2, 4, 6, 7). Entre as várias dietas testadas até o momento, a dieta de Dieta de Exclusão da Doença de Crohn (DEDC) é atualmente uma das mais documentadas clinicamente para o tratamento da DC (1). Deste modo, esta revisão tem como objetivo compilar a evidência relativa à eficácia de uma terapia nutricional específica designada por DEDC tanto na indução como na manutenção da remissão da DC.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura através de pesquisa na base de dados *Pubmed*. O limite temporal para a pesquisa dos artigos científicos foi de 10 anos (artigos publicados desde abril de 2013 até abril 2023). Tendo em conta o objetivo desta revisão, de forma a aumentar a eficiência da pesquisa e obter todos os sinónimos reunidos num só descritor, a pesquisa foi realizada recorrendo a termos MeSH da *Pubmed*. Desta forma as palavras-chaves usadas foram: “Dieta de exclusão”, “Doença de *Crohn*”, “Remissão”, recorrendo ao operador booleano AND.

Dieta de Exclusão da Doença de *Crohn*

A DEDC é uma terapia nutricional que visa induzir a remissão da DC através do consumo de alimentos selecionados e que são permitidos gradualmente e por fases. O objetivo desta dieta é reduzir a exposição a componentes da dieta que afetam negativamente a microbiota intestinal, a barreira intestinal e a imunidade intestinal, de modo a induzir a remissão e manter a remissão em pessoas com DC (1-3, 7, 8). É de referir que esta dieta tem sido estudada principalmente em crianças e adolescentes. No entanto, também se têm verificado resultados positivos em adultos, apesar dos estudos disponíveis incluírem pequenas amostras de indivíduos (3). Por norma, esta dieta é combinada com Nutrição Entérica Parcial (NEP), nomeadamente, fórmulas líquidas comerciais poliméricas e normoenergéticas, o que serve como complemento das necessidades energéticas e nutricionais. É de salientar que a quantidade de fórmula entérica deve ser determinada individualmente, de acordo com o estado nutricional do indivíduo, sexo, idade, atividade da doença, restantes fatores que influenciem as necessidades energéticas e nutricionais. Em casos específicos, ou seja, em doentes com intolerâncias alimentares, alergia às proteínas do leite de vaca ou baixa tolerância às fórmulas entéricas, devem ser recomendadas preparações ajustadas a essas particularidades como fórmulas contendo proteína hidrolisada (8). A DEDC limita a exposição a alimentos ricos em gordura de origem animal, produtos ricos em taurina (peixe, vísceras e carnes vermelhas), produtos lácteos (ricos em gordura animal e bactérias redutoras de sulfatos), trigo (contém glúten e inibidores da amilase e da tripsina), outros alimentos com glúten, álcool e café (2, 5, 8). Para além disto, exclui aditivos alimentares tais como: emulsionantes (alimentos como produtos lácteos, molhos, cremes para barrar, produtos de pastelaria congelados e produtos com baixo teor de gordura), carrageninas (alimentos como queijo, outros produtos lácteos e cerveja), maltodextrinas (alimentos como cereais de pequeno-almoço, bebidas em pó, adoçantes artificiais), sulfitos (alimentos como frutos secos, vinho, vinagre de vinho, vegetais congelados e fruta processada e enlatada), dióxido de titânio (alimentos como pastilhas elásticas, açúcar em pó, pasta de *tahine* processada) (5, 7, 8). Nesta dieta são permitidos alimentos como frutas, vegetais, frango, ovos, arroz e batata (1, 2, 7, 8). São também permitidas especiarias e ervas aromáticas (9). Esta dieta é dividida em três fases diferentes: as duas primeiras (com duração de 6 semanas cada uma) e a terceira fase de manutenção, que começa a partir da décima terceira semana (3). Numa primeira fase é oferecida uma dieta rica em proteína e baixo teor de gordura com duração de 6 semanas (2). É nesta fase que são feitas as maiores restrições pelo que 50% das necessidades energéticas devem ser satisfeitas por NEP (4, 5, 8). A primeira fase é a mais rígida, pois além de eliminar os alimentos e componentes da dieta que se supõem desencadear a inflamação, restringe-se a variedade e a quantidade de hortofrutícolas para evitar o consumo excessivo de fibras alimentares (1). Na Tabela 1, encontra-se a variedade de

alimentos permitidos e respetivas quantidades durante a primeira fase da DEDC (8-10).

Na segunda fase, há a reintrodução de alguns alimentos eliminados durante as primeiras 6 semanas (8). Neste segundo período de 6 semanas, como a percentagem relativa do valor energético total fornecido através de alimentos permitidos aumenta, a percentagem de energia fornecida por NEP é de cerca de 25% das necessidades (10). A satisfação de parte das necessidades nutricionais com a utilização de NEP tem como objetivo prevenir deficiências nutricionais manter/melhorar o estado nutricional nas duas primeiras fases da dieta (6). A segunda fase inclui maior variedade e quantidade de frutas e vegetais, de modo que, na semana 10, quase todos hortofrutícolas são permitidos. Nesta fase também se introduz quantidades limitadas de pão, carnes vermelhas e leguminosas (4). Os alimentos que podem ser consumidos nas duas primeiras fases da DEDC dividem-se em alimentos de consumo diário e cujo seu papel é fornecer valor nutricional à dieta, alimentos neutros que podem ser acrescentados nas refeições diárias para promover a variedade, mas que não têm de ser necessariamente consumidos, e alimentos proibidos (1, 6, 8). Na Tabela 2, encontra-se a variedade de alimentos adicionalmente permitidos e respetivas quantidades durante a segunda fase da DEDC (8, 10). A terceira fase da dieta deve ser continuada por um mínimo de 9 meses e, idealmente, ser a dieta a continuar a seguir após estes 9 meses, podendo ser ingeridos, em quantidades específicas,

Tabela 1

Alimentos permitidos durante a primeira fase da Dieta de Exclusão da Doença de *Crohn*

ALIMENTOS PERMITIDOS DURANTE A PRIMEIRA FASE DA DEDC	
Cereais e derivados, tubérculos	Arroz branco, farinha de arroz e batata
Carne, Peixe e ovos	Ovos, peito de frango e peixe branco magro (1 vez/semana)
Hortícolas	2 tomates ou 6 tomates cherry, 2 pepinos descascados, 1 cenoura, 3 folhas de alface, 1 chávena de espinafres, 1 abacate, cebola e alho
Frutas	Banana, Maçã, 1 fatia de melão e morangos
Gorduras	Azeite
Açúcares	Mel (3 colheres de chá/dia) e açúcar (4 colheres de chá/dia)
Líquidos	Chá de ervas frescas, sumo de limão espremido e sumo de laranja espremida

DEDC: Dieta de Exclusão da Doença de *Crohn*

Tabela 2

Alimentos adicionalmente permitidos na segunda fase da Dieta de Exclusão da Doença de *Crohn*

ALIMENTOS ADICIONALMENTE PERMITIDOS DURANTE A SEGUNDA FASE DA DEDC	
Cereais e derivados, tubérculos	Quinoa, batata-doce (1/2 para substituir 1 batata, 1 vez/dia), 1 chávena de aveia (1 a 2 vez/semana) e 1 fatia de pão integral (sem fermento químico)
Carne, Peixe e ovos	Carnes magras frescas (1 vez/semana) e atum em azeite (1 vez/semana)
Hortícolas	Introdução gradual de novos hortícolas: - Inicialmente são introduzidos aqueles que contêm menor quantidade de fibra (por exemplo abóbora, brócolos e couve-flor) - A partir da semana 10, podem ser introduzidos outros vegetais (exceto couve, espargos, alcachofra, aipo, alho-francês, beringela e pastinaca)
Frutas	Introdução gradual de novas frutas: - Na semana 7 a 9: 1 pera, pêssago ou kiwi/dia – em vez de uma porção de morangos e 10 mirtilos podem ser consumidos - A partir da semana 10, podem ser introduzidas outras frutas (exceto maracujá, romã, figo-da-índia e dióspiro)
Outros alimentos	1 chávena de leguminosas secas/dia (lentilhas, grão, feijão e ervilhas) 8 amêndoas/dia ou 8 nozes/dia (sem sal, não torrados e não processados) 2 colheres/dia de <i>tahine</i> (sem agentes emulsionantes e sulfitos)

DEDC: Dieta de Exclusão da Doença de *Crohn*

e de forma intermitente, alguns alimentos não permitidos durante as duas fases anteriores (1, 6, 8). Nesta fase, durante 5 dias por semana consecutivos, as refeições devem ser compostas apenas por alimentos permitidos na segunda fase e alguns alimentos adicionais aos permitidos nas duas fases anteriores, tais como: iogurte natural (sem aditivos), outras partes do frango sem pele (para além do peito) e as vísceras, marisco fresco, salmão (1 vez por semana), 2 fatias de pão integral (sem fermento químico) ou 1 porção de massa e 1 chávena de café (8, 10). Durante estes 5 dias é importante manter a NEP. Relativamente aos restantes dias, é possível fazer duas refeições compostas por alimentos que não se recomendam consumir diariamente (por exemplo carnes processadas, alimentos congelados prontos a consumir, bebidas açucaradas e produtos lácteos) (8).

Mecanismos de Ação das Terapias Nutricionais na Indução e Manutenção da Remissão da Doença de Crohn

Os mecanismos pelos quais as terapias nutricionais induzem e sustentam a remissão permanecem inconclusivos. No entanto, foram sugeridos como possíveis mecanismos potenciais, tanto em crianças como em adultos: a melhoria do estado nutricional, a diminuição da translocação bacteriana, a diminuição da inflamação, o aumento da produção de proteínas de defesa inata (imunidade inata), a restrição da exposição luminal a antígenos, a diminuição da permeabilidade intestinal e melhoria do perfil da microbiota intestinal (2, 5, 9, 10).

A DEDC demonstrou reduzir a inflamação intestinal tanto na DC pediátrica como em adultos, refletida pela diminuição de marcadores inflamatórios como a proteína c-reativa (PCR) e o marcador de calprotectina fecal, o que nos fornece evidências sobre a cicatrização da mucosa intestinal (2, 11). Para além disto, mudanças na composição microbiana fecal, induzidas pela DEDC, foram associadas à indução e manutenção da remissão em pessoas com DC (2, 3).

Evidência em Crianças e Adolescentes

Com base nas pesquisas efetuadas na base de dados *Pubmed* foram encontrados 6 estudos cujo objetivo foi testar a DEDC em crianças e adolescentes. A incidência de DC em crianças e adolescentes têm vindo a aumentar significativamente nas últimas décadas (2) e aproximadamente 10% dos indivíduos são diagnosticados antes dos 17 anos de idade (11).

A DEDC tem mostrado um potencial terapêutico promissor na DC pediátrica, não apenas para indução de remissão, mas também como terapia de manutenção da remissão (2). Em 2021, Scarllo e colaboradores testaram a DEDC em 5 crianças, tendo esta sido combinada à NEP. Estes 5 casos focaram-se na terapêutica nutricional da DC pediátrica usando a DEDC como monoterapia (sem recurso a fármacos) e coterapia (com recurso a fármacos), de maneira a perceber o impacto da dieta, a longo prazo, na entrada e manutenção da remissão da DC. A criança que adotou a dieta como monoterapia obteve uma indução bem-sucedida e manutenção da remissão. Esta apresentava DC leve e logo após o início da dieta desenvolveu doença perianal tendo sido submetida a cirurgia. No entanto, apesar da cirurgia, transitou com sucesso para outras fases da dieta, mantendo a adesão por um período relativamente longo (9 meses). Este caso ilustra como DEDC combinado com NEP, pode ser oferecido como opção de primeira linha com impacto positivo na progressão da doença a longo prazo. O segundo e o terceiro casos mostraram como a DEDC combinado com NEP pode ser oferecida como tratamento de primeira linha em pacientes com DC leve e moderada, resultando em remissão clínica e melhoria da inflamação da mucosa. O quarto e o quinto casos demonstraram como a DEDC pode ser usada como terapia

em pacientes refratários, com a vantagem de reduzir a exposição a fármacos, evitando a cirurgia, enquanto atua na inflamação, nomeadamente na PCR, na velocidade de sedimentação das hemácias (VSH) e na calprotectina fecal. Embora os casos referidos suportem a eficácia da DEDC no tratamento da DC em crianças e adolescentes, estudos comparativos (observacionais e intervencionais) com uma amostra maior são necessários para confirmar os benefícios do DEDC e permitir generalizações. Além disso, uma melhor compreensão e caracterização da disbiose intestinal permitirá identificar os pacientes que beneficiarão mais com o DEDC (5).

Num ensaio clínico controlado aleatorizado *Levine* e colaboradores, compararam a tolerância e eficácia da DEDC combinada com NEP (grupo 1, n = 40) com Nutrição Entérica Exclusiva (NEE) (grupo 2, n = 38), na indução e manutenção da remissão em crianças com DC leve a moderada. O grupo 1 recebeu DEDC combinada com NEP e o grupo 2 recebeu tratamento padrão NEE por 6 semanas seguido com 25% NEP da semana 6 a 12, com reintrodução gradual de alimentos entre a 6.ª e 9.ª semanas. Na semana 6, 30/40 crianças (75%) com DEDC combinada com NEP estavam em remissão vs. 20/34 crianças (59%) que receberam NEE. Na semana 12, 28/37 (75,6%) crianças que receberam DEDC mais NEP estavam em remissão em comparação com 14/31 (45,1%) receberam NEE e depois NEP. Em crianças que receberam DEDC mais NEP, a remissão foi associada a reduções na inflamação (com base numa diminuição no nível sérico de PCR e no nível fecal de calprotectina) e da diminuição da presença das Proteobactérias a nível fecal. A combinação da DEDC com NEP induziu remissão sustentada numa proporção significativamente maior de doentes do que a NEE (12).

Num outro ensaio clínico controlado e aleatorizado foi avaliada a taxa de resposta precoce (diminuição do índice de atividade da DC ou remissão) e remissão alcançada (índice de atividade da DC < 10) na 3.ª semana através de 2 terapias dietéticas e avaliada se a resposta ou remissão na 3.ª semana era preditiva de remissão na 6.ª semana. Neste estudo foram analisados dados de 73 crianças com diagnóstico recente de DC leve a moderada distribuídas aleatoriamente em 2 grupos. Um dos grupos seguiu a DEDC combinada com NEP (n = 39), enquanto o outro grupo recebeu NEE (n = 34). Na 3.ª semana 46/73 (63%) crianças encontravam-se em remissão, das quais 24/39 (61,5%) crianças que seguiram a DEDC combinada com NEP e 22/34 (64,7%) crianças que seguiram a NEE. Já na 6.ª semana 49/73 (67%) crianças estavam em remissão, entre as quais mais de 80% já estavam em remissão na 3.ª semana. Outros dados presentes neste ensaio clínico demonstraram que no grupo que as crianças que seguiram a DEDC 20/39 (51%) estavam em remissão na 6.ª semana e que 30/39 (76%) crianças estavam em remissão na 12.ª semana (13).

Num estudo de coorte retrospectivo foi avaliado o efeito da DEDC combinada com NEP no nível de calprotectina fecal em 48 crianças com DC, 19/48 crianças estavam em remissão clínica (índice de atividade da DC < 10) no início do estudo e 29/48 crianças não estavam em remissão clínica no início do estudo. Das 29 crianças que não estavam em remissão clínica no início do estudo, 16/29 (55,2%) alcançaram remissão clínica após 12 semanas de terapia nutricional. Nestas ocorreu a diminuição da calprotectina fecal e no índice de atividade da DC pediátrica. Relativamente ao grupo de crianças em remissão no início do estudo estas continuaram em remissão durante o estudo e ocorreu diminuição da calprotectina fecal (6).

Sigall e colaboradores elaboraram um estudo retrospectivo onde se verificou a eficiência da DEDC na indução da remissão em 34 crianças com DC. Todas as crianças que seguiram a dieta tomavam um imunomodulador. A remissão foi obtida em 18/24 (75%) das

crianças com doença leve, 5/7 (71%) com doença moderada e 1/3 (33,3%) com doença grave na semana 6. A remissão foi obtida em 24/34 (70,1%) das crianças. Nas crianças com DC recentemente diagnosticada a remissão foi obtida em 6/10 (60%) crianças e entre os pacientes com recidivas foi obtida em 18/24 (75%) crianças. A remissão clínica foi acompanhada por uma queda significativa do índice de atividade da DC pediátrica e marcadores inflamatórios (PCR e VSH), o que foi associado a cicatrização da mucosa (avaliada por imagiologia) entre os pacientes que alcançaram remissão (9). Resultados similares foram encontrados por Boneh e colaboradores em 10 crianças que tinham perdido resposta a terapia farmacológica. Deste estudo foram excluídas as crianças que tivessem recebido qualquer novo medicamento ou ajuste de dose da terapia concomitante para indução de remissão. Deste modo,

foram incluídos pacientes a tomar imunomoduladores desde que estivessem em terapia por pelo menos 12 semanas sem nenhuma mudança na dose. A DEDC foi combinada com NEP em 8 das crianças e foi utilizada a DEDC sem ser combinada com NEP em 2 crianças. Neste estudo 7/10 crianças entraram em remissão clínica. Nas quais estão presentes as 2 crianças onde não foi utilizada NEP. Nas crianças que entraram em remissão ocorreu uma queda dos marcadores inflamatórios. Pelo que se suspeita que a dieta pode ter atuado diretamente na remissão ou reduzindo a exposição a fatores que desencadeiam a inflamação, gerando assim um ambiente mais propício para a eficácia dos imunomoduladores (14). Na Tabela 3, poderá ser consultada uma visão geral dos artigos incluídos nesta revisão narrativa sobre a evidência em crianças e adolescentes.

Tabela 3

Visão geral dos artigos incluídos na Revisão Narrativa sobre a Evidência em Crianças e Adolescentes

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	N (AMOSTRA)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Boneh <i>et al.</i> 2014 (9)	Estudo retrospectivo	Crianças	34 crianças com DC	Verificar a eficiência da DEDC + NEP na indução da remissão com DC	A remissão foi obtida em: 18/24 (75%) crianças com doença leve 5/7 (71%) crianças com doença moderada 1/3 (33,3%) crianças com doença grave na semana 6 A remissão foi obtida em 24/34 (70,1%) das crianças e ocorreu queda significativa do índice de atividade da DC pediátrica e marcadores inflamatórios (PCR e VSH), o que foi associado a cicatrização da mucosa
Boneh <i>et al.</i> 2017 (14)	Estudo de coorte retrospectivo	Crianças	10 crianças, as quais tinham perdido resposta à terapêutica farmacológica Nota: As crianças estavam a tomar imunomoduladores	Testar a DEDC + NEP na indução da remissão da DC	7/10 crianças entraram em remissão clínica 2/7 entraram em remissão só com DEDC Nas crianças que entraram em remissão ocorreu uma diminuição dos marcadores inflamatórios Suspeita-se que a dieta possa ter gerado um ambiente propício à eficácia dos imunomoduladores
Boneh <i>et al.</i> 2021 (13)	Ensaio clínico controlado e aleatorizado	Crianças com diagnóstico recente de DC	DEDC + NEP: n = 39 NEE: n =34	Comparou a eficácia da DEDC + NEP com NEE na indução e manutenção da remissão em crianças com DC leve a moderada	<u>Semana 3</u> 24/39 (61,5%) crianças em remissão que seguiram a DEDC + NEP 22/34 (64,5%) crianças em remissão que seguiram a NEE <u>Semana 6</u> 20/39 (51%) crianças que seguiram a DEDC + NEP estavam em remissão Semana 12 30/39 (76%) crianças que seguiram a DEDC + NEP estavam em remissão
Levine <i>et al.</i> 2019 (12)	Ensaio clínico controlado e aleatorizado	Crianças	Grupo 1 (DEDC + NEP): n = 40 Grupo 2 (NEE): n =38	Comparou a tolerância e eficácia da DEDC + NEP com NEE, na indução e manutenção da remissão em crianças com DC	<u>Semana 6</u> Grupo 1 - 30/40 (75%) crianças em remissão Grupo 2 - 20/34 (59%) crianças em remissão <u>Semana 12</u> Grupo 1 – 28/37 (75,6%) crianças em remissão Grupo 2 - 14/31 (59%) crianças em remissão A remissão do grupo 1 foi associado a reduções da inflamação (diminuição da PCR e no nível fecal de calprotectina) e diminuição da Proteobacteria fecal Das 29 crianças que não estavam em remissão clínica no início do estudo, 20/29 (68,97%) alcançaram remissão clínica após 12 semanas (diminuição da calprotectina fecal) Grupo de crianças em remissão – continuaram em remissão durante o estudo e ocorreu diminuição da calprotectina fecal
Matuszczyk <i>et al.</i> 2022 (6)	Estudo de coorte retrospectivo	Crianças	48 crianças - 19/48 em remissão clínica no início do estudo - 29/48 não estavam em remissão clínica no início do estudo)	Avaliar o efeito da DEDC combinada com NEP no nível de calprotectina fecal em crianças com DC	Caso 1 – Indução e manutenção da remissão da DC leve através da DEDC usada como monoterapia Caso 2 e 3 – A DEDC mostrou ser uma opção de tratamento de primeira linha com impacto positivo a longo prazo (remissão clínica e melhoria na inflamação da mucosa) na DC leve e moderada Caso 4 e 5 – A DEDC induziu a remissão em pacientes refratários (diminuiu a inflamação, nomeadamente, a PCR, VSH e a calprotectina fecal)
Scarallo <i>et al.</i> 2021 (5)	Estudos de caso	Crianças	5 crianças com DC	Perceber o impacto da DEDC + NEP quando usada como monoterapia e coterapia na entrada e manutenção da remissão da DC	

DC: Doença de Crohn
DEDC: Dieta de Exclusão da Doença de Crohn
NEE: Nutrição Entérica Exclusiva

NEP: Nutrição Entérica Parcial
PCR: Proteína c-reativa
VSH: Velocidade de Sedimentação das Hemácias

Evidência em Adultos

Com base nas pesquisas efetuadas foram encontrados 3 estudos cujo objetivo foi testar a DEDC em adultos com DC. Nos adultos, com o passar dos anos, a DC tende a resultar em complicações, no entanto, apesar destas complicações, interessantes taxas de resposta às terapêuticas dietéticas também têm sido observadas (15). Szczonek e colaboradores realizaram um estudo observacional sem grupo de controlo que avaliou a DEDC combinada com NEP na indução da remissão clínica em 32 adultos com DC leve a grave. Este estudo incluiu apenas adultos em tratamento farmacológico superior a 8 semanas, em doses fixas, e pacientes em tratamento biológico na fase de manutenção que perderam a resposta ao tratamento, de maneira, a excluir o efeito da modificação do tratamento farmacológico no desfecho obtido com a DEDC. A remissão clínica foi obtida em 76,7% dos participantes após 6 semanas e 82,1% dos participantes após 12 semanas. Quatro participantes sofriam de DC grave, nos quais 3/4 alcançaram remissão clínica após 12 semanas de tratamento com DEDC. Este estudo apresenta algumas limitações entre elas o facto de ser um estudo observacional sem grupo controlo. Outra limitação é que não foi avaliada diretamente a cicatrização da mucosa por endoscopia, tendo sido a remissão apoiada pelo índice de atividade da DC e pelos resultados de biomarcadores, como a calprotectina, PCR e leucócitos (15).

Na mesma linha, Sigall e colaboradores elaboraram um estudo retrospectivo, no qual foi aplicada a DEDC em 13 adultos com DC leve a moderada. Nenhum dos participantes incluídos no estudo tinham obtido resultados com tratamentos anteriores. Durante o estudo todos os participantes que seguiram a DEDC tomaram um imunomodulador. A remissão foi obtida em 9/13 (69%) após 6 semanas. Nos participantes com DC recente a remissão foi obtida em 2/2 adultos e entre os participantes com recidivas foi obtida em 7/11 adultos. A remissão clínica foi acompanhada por uma queda significativa do índice de atividade da DC e nos marcadores inflamatórios (PCR e VSH), o que foi associado a cicatrização da mucosa (avaliada por imagiologia) entre os participantes que alcançaram remissão (9).

Boneh e colaboradores elaboraram um estudo de coorte retrospectivo onde averiguaram o potencial papel da DEDC na indução da remissão da DC. A dieta foi aplicada em 11 adultos, os quais tinham recebido anteriormente, sem sucesso, terapêutica farmacológica. Deste estudo foram excluídos os adultos que tivessem recebido qualquer novo medicamento ou ajuste de dose da terapia concomitante para

indução de remissão. Deste modo, foram incluídos pacientes a tomar imunomoduladores desde que estivessem em terapia há pelo menos 12 semanas sem nenhuma mudança na dose. A DEDC foi combinada com NEP em 8 dos adultos e foi utilizada a DEDC sem ser combinada com NEP em 3 adultos. Neste estudo 7/11 adultos entraram em remissão clínica, nos quais estão presentes 2 adultos onde não foi utilizada a NEP. Nos adultos que entraram remissão ocorreu uma queda dos marcadores inflamatórios. Pelo que se suspeita que a dieta pode ter atuado diretamente na remissão ou reduzindo a exposição a fatores que desencadeiam a inflamação, gerando assim um ambiente mais propício para a eficácia dos imunomoduladores (14). Na Tabela 4, poderá ser consultada uma visão geral dos artigos incluídos nesta revisão narrativa sobre a evidência em adultos.

ANÁLISE CRÍTICA E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão narrativa da literatura teve como objetivo compilar as evidências relativas à eficácia da DEDC na indução e manutenção da remissão em pessoas com DC. Uma limitação desta revisão está no facto de só terem sido utilizados artigos da base de dados *Pubmed*, pelo que podem não ter sido incluídos alguns estudos relevantes nesta por não estarem indexados nesta base de dados. Efetivamente, a evidência mostra-nos que a DEDC pode ser aplicada a crianças e adultos apresentando alguma eficácia tanto na indução como na manutenção da remissão na DC leve até à mais grave, podendo ser uma alternativa de primeira linha em pacientes com DC diagnosticada recentemente ou uma alternativa terapêutica em doentes com perda de resposta à terapêutica farmacológica. Para além disto, suspeita-se que em crianças e adultos com DC ao reduzir-se a exposição a fatores que desencadeiam a inflamação através da DEDC, pode ser gerado um ambiente mais propício para a eficácia dos imunomoduladores. Em doentes pediátricos a DEDC quando comparada a outra terapia nutricional, ou seja, a NEE demonstrou induzir a remissão sustentada numa proporção significativamente maior que a NEE, bem como a diminuição de marcadores inflamatórios (PCR e calprotectina). Outro resultado interessante foi que a remissão pode ser obtida apenas com recurso a alimentos incluídos na DEDC e sem NEP. Pelo que o efeito da dieta pareceu independente da quantidade de fórmula entérica consumida, pois indivíduos que se recusaram a consumir qualquer fórmula entérica entraram em remissão com a dieta. Isso também apoia o conceito de que a exclusão de componentes da dieta é a força motriz para a diminuição da inflamação (9).

Tabela 4

Visão geral dos artigos incluídos na Revisão Narrativa sobre a Evidência em Adultos

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	N (AMOSTRA)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Boneh <i>et al.</i> 2014 (9)	Estudo retrospectivo	Adultos	13 adultos com DC leve a moderada sem resposta a tratamentos anteriores	Avaliou a DEDC + NEP na indução da remissão clínica	Remissão foi obtida em 9/13 (69%) adultos após 6 semanas Diminuição do Índice de atividade da DC e PCR
Boneh <i>et al.</i> 2017 (14)	Estudo de coorte retrospectivo	Adultos	11 adultos, os quais tinham recebido terapia farmacológica anteriormente sem sucesso	Testar a DEDC + NEP na indução da remissão da DC	7/11 adultos entraram em remissão clínica 2/7 adultos entraram em remissão sem utilizaram NEP Queda nos marcadores inflamatórios nos adultos que entraram em remissão
Szczonek <i>et al.</i> 2021 (15)	Estudo observacional sem grupo controlo	Adultos	32 adultos com DC	Avaliou a DEDC + NEP na indução da remissão clínica	76,7% dos adultos entraram em remissão após 6 semanas 82,1% dos adultos entraram em remissão após 12 semanas 3/4 dos adultos DC grave alcançaram remissão após 12 semanas Verificou-se diminuição de biomarcadores, como a calprotectina, PCR e leucócitos

DC: Doença de Crohn
DEDC: Dieta de Exclusão da Doença de Crohn

NEP: Nutrição Entérica Parcial
PCR: Proteína c-reativa

Os estudos revelaram que a DEDC combinada com NEP apresenta uma boa adesão tanto por parte das crianças como dos adultos, o que faz desta uma boa opção terapêutica. No entanto, indivíduos mais seletivos e com gostos específicos no que toca alimentação, podem apresentar dificuldades na adesão a este tipo de dieta na qual é necessário garantir a adesão alimentar desde a primeira fase para aumentar a probabilidade de alcançar a remissão (1). No caso das crianças e adolescentes, um fator que influencia a adesão à DEDC, senão o mais importante, é o entendimento por parte dos familiares e cuidadores no que toca à importância da dieta. Deste modo, é fundamental conhecer a situação e estrutura familiar, certificar-se de que os pais, cuidadores e todas as pessoas envolvidas na alimentação do paciente estão dispostas a colaborar.

Com a avaliação da evidência de maior qualidade disponível na base de dados *Pubmed* sobre a aplicação DEDC na DC conseguimos constatar que esta dieta pode auxiliar na indução da remissão clínica acompanhada com a diminuição de marcadores inflamatórios (PCR e a calprotectina) associados à cicatrização da mucosa (9). Deste modo, seria pertinente desenvolver ensaios clínicos controlados e aleatorizados mais robustos para confirmar os resultados até agora disponíveis, bem como, desvendar os mecanismos de ação através dos quais a DEDC desencadeia a remissão da DC, bem como a manutenção da fase de remissão. Para além disto, a melhor compreensão e caracterização da disbiose intestinal na DC permitirá eventualmente identificar os pacientes que mais beneficiarão com a DEDC (2).

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

BBJ: Contribuiu para a elaboração do artigo, através da realização da pesquisa, leitura e seleção da bibliografia obtida; redigiu o manuscrito; RJ: Coordenou todas as etapas do artigo desde a sua conceptualização, efetuou a revisão e correção científica que deu origem à versão final do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marta Herrador-López RM-M and VMN-L. EEN Yesterday and Today . . . CDED Today and Tomorrow. *Nutrients*. 2020;12(12):3793.
2. 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.
3. Fiorindi C, Russo E, Balocchi L, Amedei A, Giudici F. Inflammatory Bowel Disease and Customized Nutritional Intervention Focusing on Gut Microbiome Balance. *Nutrients*. 2022;14(19):1–21.
4. Levine A, El-Matary W, Van Limbergen J. A case-based approach to new directions in dietary therapy of crohn's disease: Food for thought. *Nutrients*. 2020;12(3):1–8.
5. Scarallo L, Banci E, Pierattini V, Lionetti P. Crohn's disease exclusion diet in children with Crohn's disease: a case series. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2021;37(7):1115–1120.
6. Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzebicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, et al. P216 Effect of the Crohn's disease exclusion diet (CDED) on the fecal calprotectin level in children with active Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(Supplement_1):i270–i270.
7. Levine A, Boneh RS, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2018;67(9):1726–1738.
8. Matuszczyk M, Kierkus J. Nutritional therapy in pediatric crohn's disease—are we going to change the guidelines? *J Clin Med*. 2021;10(14).
9. Boneh RS, 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.
10. Cusimano FA, Damas OM. Diet as a treatment for inflammatory bowel disease: is it ready for prime time? *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(4):358–372.

11. Scarallo L, Lionetti P. Dietary management in pediatric patients with crohn's disease. *Nutrients*. 2021;13(5):1–27.
12. Levine A, Wine E, Assa A, Boneh RS, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology [Internet]*. 2019;157(2):440–450.e8.
13. Boneh RS, Van Limbergen J, Wine E, Assa A, Shaoul R, Milman P, et al. Dietary Therapies Induce Rapid Response and Remission in Pediatric Patients With Active Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2021;19(4):752–759.
14. Boneh RS, Shabat CS, Yanai H, Chermesh I, Avraham S Ben, Boaz M, 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 Crohn's Colitis*. 2017;11(10):1205–1212.
15. Szczubelek 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):1–9.