



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CAROLINA CASTRO SILVA

Influência da Nutrição nas Doenças Inflamatórias Intestinais

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Profª Dra. Lèlita Santos

Dr. João Pedro Figueiredo Gomes

MARÇO/2018

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA

INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Investigadores:

Ana Carolina Castro Silva

Profª Dra. Lèlita Santos

Dr. João Pedro Figueiredo Gomes

Endereço de correio eletrónico: carol_silva_17@hotmail.com

Índice

Siglas	4
Resumo	5
Palavras-chave.....	5
Abstract	6
Keywords.....	6
Introdução	7
Materiais e Métodos	9
Resultados	10
Visão Geral: principais características das DII.....	10
Microbioma Intestinal: o papel da Dieta Ocidental.....	13
<i>Specific Carbohydrate Diet</i>	16
FODMAP.....	17
Nutrição Entérica Exclusiva.....	19
Pré-bióticos, Probiótico e Simbióticos.....	21
Discussão	26
Conclusão	30
Agradecimentos	31
Referências bibliográficas	32

Siglas

CCR- Cancro Colo-Retal

CU- Colite Ulcerosa

DC- Doença de Crohn

DII- Doenças Inflamatórias Intestinais

DHA- Ácido Docosahexaenóico

EPA- Ácido Eicosapentaenóico

FODMAP- *Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides e Polyols*

FOS- Fruto-oligossacáridos

GOS- Galacto-oligossacáridos

IL- Interleucina

NEE- Nutrição Entérica Exclusiva

PCR- Proteína-C Reativa

PUFA- Ácidos Gordos Polinsaturados

SCD- *Specific Carbohydrate Diet*

SII- Síndrome do Intestino Irritável

TGF- Fator de Transformação do Crescimento

TNF- Fator de Necrose Tumoral

VS- Velocidade de Sedimentação

Resumo

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) dividem-se em duas formas de apresentação principais: Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerosa (CU). Apesar de não se conhecer ao certo qual a patogénese da doença, acredita-se que a resposta imune, a flora intestinal, o meio ambiente e a suscetibilidade genética do indivíduo, desempenhem um papel crucial. A influência da dieta é cada vez mais alvo de investigação, de modo que esta revisão da literatura pretende focar-se nesse tema. Com o recurso a bases de dados científicas, foram selecionados artigos escritos em língua inglesa ou portuguesa, dando-se preferência a artigos de investigação, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e artigos de revisão. Após leitura dos artigos, em situações pontuais, foi possível encontrar outras fontes bibliográficas igualmente utilizadas para a realização deste trabalho. O papel do microbioma mostrou-se essencial para perceber os mecanismos envolvidos na patogénese das DII e a dieta Ocidental presta a este nível uma influência importante. Devido ao elevado consumo de produtos processados, esta contribui negativamente para as DII, quer pelo elevado consumo de gorduras prejudiciais quer pela diminuição do consumo de fibras e vegetais. São propostas duas dietas para o tratamento das DII: a SCD e a dieta baixa em FODMAPs (sem evidências dos benefícios da sua aplicabilidade). No que se refere aos pré e probióticos, evidências comprovam que têm utilidade quando utilizados em conjunto, como simbióticos, porém, a sua utilidade individual necessita ainda de uma maior investigação.

Concluindo, verifica-se que cada vez é feita mais e melhor investigação, no entanto, ainda sem evidências concretas de qual o caminho que os doentes devem seguir. São necessários ainda mais estudos, de preferência prospetivos, para se perceber de que forma se poderá fornecer melhor informação aos doentes com o intuito de melhorar o seu dia-a-dia.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal; Microbioma; Dieta; Pré-biótico; Probiótico.

Abstract

Inflammatory Bowel Diseases can be divided in two different forms of presentation: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Despite the fact that their pathogenesis is unknown, it is believed that immune response, intestinal flora, environment and individual's genetic susceptibility, might have a crucial role. The influence of diet has been increasingly investigated and this review of the literature intends to focus on this theme. Scientific databases were used to search for articles written in English or Portuguese were selected, with preference being given to research articles, randomized clinical trials, meta-analyses and review articles. After reading the articles, in specific situations, it was possible to find other bibliographical sources also used to carry out this work. The role of the microbiome is essential to understand the mechanisms involved in the pathogenesis of IBD and the Western diet has an important influence at this level. The high consumption of processed products contributes negatively to the IBD, due to the high consumption of harmful fats and reduction of the consumption of fibers and vegetables. Two diets are proposed for the treatment of IBD: SCD and a low FODMAPs diet (without evidence of the benefits of its applicability). As far as pre and probiotics are concerned, evidence shows that they are useful when used together as symbiotics, but their individual usefulness still needs further investigation.

In conclusion, it is found that more and more research is being done. However, there is still no concrete evidence as to what path patients should follow. Further studies, preferably prospective studies, are needed to see how better information can be provided to patients and improve their daily lives.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Microbiota; Diet; Prebiotic; Probiotic.

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) dividem-se em duas formas de apresentação principais: Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerosa (CU). Apresentam certas características que as distinguem: a DC pode cursar com inflamação transmural e afetar qualquer parte do tubo digestivo, associa-se frequentemente a fístulas, abcessos ou estenoses; a CU apresenta-se com inflamação contínua da mucosa limitada ao cólon (1).

Em termos de patogénese considera-se que as DII resultam de uma resposta descontrolada, imuno-mediada, em indivíduos com predisposição genética relativamente a um estímulo ambiental, que interage e altera a flora intestinal (2). Sabe-se que o microbioma intestinal em doentes com DII não é comparável ao de indivíduos normais, e, da mesma forma, os padrões alimentares a eles associados são distintos (3). No entanto, desconhece-se de que forma ocorre esta interação.

Será então possível controlar a inflamação que caracteriza as DII através da forma como os doentes se alimentam? Esta é a grande questão que ultimamente tem levado a uma maior realização de estudos, na tentativa de relacionar certas dietas, grupos alimentares ou suplementos com as DII. Apesar de os doentes demonstrarem interesse nas modificações da dieta como parte integrante da sua terapêutica, instruções objetivas e precisas não constam em *guidelines* publicadas. É certo que mais e melhor informação melhoraria a qualidade de vida dos doentes, nomeadamente uma abordagem holística da doença, na qual a dieta tem um papel crucial (4).

Até ao momento, ainda pouca investigação foi feita na tentativa de perceber quais as crenças e comportamentos dos doentes em relação à alimentação. Num estudo prospetivo que envolveu 400 participantes, 48% acreditava que a dieta era um fator importante no início da doença e 57% admitia o papel de certos alimentos para o despoletar de uma crise, daí que um número

semelhante tenha alterado os seus hábitos alimentares. Um dado interessante é que 28% desses doentes consideraram que a dieta teria um papel mais importante no controlo da doença do que a medicação que faziam habitualmente (5).

Apesar de muitos afirmarem nunca ter recebido qualquer aconselhamento nutricional, conseguiam identificar alimentos implicados no despoletar de crises/recaídas. Entre estes destacam-se: comida picante, gorduras, vegetais e frutas cruas e ainda leite e derivados (5,6).

Portanto, e na tentativa de perceber se existe relação causa-efeito entre as opções dietéticas dos doentes e a patogénese e exacerbação das DII, os principais objetivos desta revisão da literatura são: investigar quais as opções nutricionais atualmente propostas e perceber se estas têm realmente tradução a nível de melhoria clínica e de progressão da doença. Por fim, será crucial perceber que alterações alimentares são possíveis de serem implementadas com o intuito de melhorar a sintomatologia e a qualidade de vida dos doentes.

Materiais e Métodos

A pesquisa para esta revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Embase* e *Cochrane Library*, entre Maio 2017 e Março de 2018.

Foram utilizados termos *Medical Subject Headings* (MESH) de forma a encontrar publicações que abordassem o papel da nutrição nas DII: “*inflammatory bowel disease*” AND “*diet*” AND “*microbiota*” AND “*prebiotics*” AND “*probiotics*”.

Os critérios de inclusão utilizados foram os seguintes: artigos publicados entre 2008 e 2018; artigos escritos na língua inglesa ou portuguesa, dando-se preferência a artigos de investigação, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e artigos de revisão.

Com os resultados obtidos realizou-se uma primeira seleção através da leitura dos resumos/*abstracts*, de forma a selecionar apenas os artigos que abordavam o tema pretendido. De seguida, a avaliação dos artigos a utilizar foi feita através da leitura integral dos mesmos, leitura essa que, em situações pontuais, proporcionou o encontro de outras fontes bibliográficas igualmente utilizadas para a realização deste trabalho.

Resultados

Visão Geral: principais características das DII

As DII são uma patologia imune, de etiologia multifatorial, caracterizadas por inflamação crónica recorrente da mucosa intestinal (7).

Apesar de não se conhecer ao certo qual a patogénese da doença, acredita-se que a resposta imune, a flora intestinal, o meio ambiente e a suscetibilidade genética do indivíduo, tenham um papel crucial (1).

Em termos de desregulação imune, o que ocorre é um aumento de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL)- 1, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF)-alfa (2). Este último foi identificado como a citocina chave na patogénese das DII, daí que seja um dos principais alvos terapêuticos capaz de modificar o curso da doença (7). Por outro lado, ocorre uma diminuição da produção de IL-2, IL10, TNF-beta e do fator de transformação do crescimento (TGF)-beta, que são citocinas de *feedback* negativo. Estas observações poderão explicar a inflamação crónica existente (2,8).

Relativamente à flora intestinal, ao longo do trabalho o tema será abordado mais pormenorizadamente.

É possível identificar variados agentes ambientais como fatores de risco, entre os quais: tabaco, dieta, medicamentos (contracetivos orais, terapêutica de substituição hormonal, anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos), stress e componente psicológico. Entre estes, a influência do tabagismo é o mais estudado. Enquanto que na DC tem um efeito negativo, na CU vários estudos demonstram o seu efeito protetor (1).

Estes doentes apresentam, em relação à população geral, um risco aumentado de desenvolver cancro colo-retal (CCR), cancro do intestino delgado e ainda outros cancros extraintestinais (9).

Relativamente ao CCR, considera-se que a inflamação ativa e a imunossupressão, acompanhadas de doença duradoura, extensa, com diagnóstico em idade jovem, história familiar de CCR e coexistência de colangite esclerosante primária, serão promotores da carcinogénese (2,9). A DC associa-se ainda a carcinomas do aparelho gastrointestinal superior, bexiga, pele (células escamosas) e pulmão. Já a CU surge relacionada com cancro hepático, biliar e leucemia, porém verifica-se risco reduzido de desenvolver cancro pulmonar (9).

Na Tabela 1 (1,2,8,9) estão representadas as diferenças mais relevantes entre a duas formas da doença.

Em termos de apresentação clínica, nas crianças existem algumas diferenças. As manifestações extraintestinais podem constituir a apresentação inicial da doença, sendo mais comum tal acontecer na DC do que na CU. Estas incluem o eritema nodoso, granuloma piogénico, uveíte, episclerite, artrite e colangite esclerosante primária. No caso da CU, podem surgir os sintomas iniciais mais comuns, como dor abdominal e hematoquízias, ou então sintomas mais inespecíficos (fadiga, anemia, febre, perda de peso/dificuldades de crescimento) (10).

	Doença de Crohn	Colite Ulcerosa
Idade de diagnóstico (Pico)	Entre os 20 e 30 anos	Dois picos: 30 e 40 anos; 60 e 70 anos
Apresentação (ao diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> - 1/3 doença ileocólica - 1/3 doença limitada ao íleo - 1/3 doença limitada ao cólon - Minoria: inflamação gastrointestinal superior 	<ul style="list-style-type: none"> - 1/3 com proctite - 1/3 com colite à esquerda - 1/3 com pancolite
Inflamação da mucosa	<ul style="list-style-type: none"> - inflamação descontínua da mucosa - qualquer localização do sistema gastrointestinal - afeta as camadas mucosas mais profundas 	<ul style="list-style-type: none"> - inflamação contínua ascendente, iniciando no reto - limitada ao cólon - afeta apenas as camadas mucosas superficiais
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> - sintomatologia escassa em estádios iniciais - dor abdominal contínua, anorexia, diarreia, perda de peso, saciedade precoce, náuseas, disfagia, fístulas perianais 	<ul style="list-style-type: none"> - hematoquézias, fezes com muco, dor abdominal intermitente

Tabela 1: principais diferenças entre as duas formas de DII.

Adaptada de: (1) Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014 Jan 7;20(1):91–9; (2) Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. Surg Clin North Am. 2015;95(6):1105–22; (8) Rohr M, Narasimhulu CA, Sharma D, Doomra M, Riad A, Naser S, et al. Inflammatory Diseases of the Gut. J Med Food. 2018 Feb 1;21(2):113–26; (9) Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018

Microbioma Intestinal: o papel da Dieta Ocidental

Confirma-se que a homeostase da microflora intestinal é essencial para a manutenção da saúde do hospedeiro. Alterações a este nível associam-se a patologias relacionadas com o sistema cardiovascular, diabetes, obesidade, doenças inflamatórias, infecciosas e autoimunes, ansiedade e neoplasias (8).

Tratando-se de uma patologia intimamente ligada à mucosa intestinal e sendo as bactérias cruciais para o normal funcionamento desta estrutura, importa então aprofundar melhor a relação existente com as DII.

O microbioma é parte integrante de diversas partes do corpo humano expostas a fatores ambientais, onde se incluem a pele, cavidade oral e trato respiratório, génito-urinário e gastrointestinal. Neste último é onde se encontra uma colonização mais significativa, com cerca de 100 triliões de diversos microrganismos (11). Aproximadamente 90% da flora intestinal é composta por dois tipos de *phyla*: *Firmicutes* (*Clostridium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Dorea*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Lactobacillus*) e *Bacteroidetes*. Existentes também, ainda que em menor quantidade, os *phyla* *Proteobacteria* e *Actinobacteria* (onde se incluem as bifidobactérias) (12). Esta diversidade não é estática ao longo do tempo e é influenciada pela genética e imunidade do hospedeiro, pelas espécies microbianas adquiridas ao nascimento, pelo uso de antibióticos e ainda por fatores ambientais, como a dieta (11).

Uma das características das DII é a redução da diversidade do microbioma, com diminuição de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Sabe-se que a *Faecalibacterium prausnitzii*, que se encontra incluída neste último grupo, encontra-se em menores concentrações na fase ativa da doença comparativamente à fase quiescente (13). Por outro lado, também se verifica aumento de outras espécies que são patogénicas. Entre elas destacam-se a *E. coli* invasiva e aderente, *Yersinia* e *Clostridium difficile*. Esta última predispõe a um risco infeccioso aumentado nos doentes e em

idade pediátrica está associada a uma maior severidade do curso da doença (12,14,15). Apoiando ainda esta ideia, sabe-se que as espécies bacterianas podem alterar em 24 horas com a alteração da dieta, manter-se estáveis se a alimentação não se altera e reverter se a dieta reverte também. Assim, estas alterações impõem pressão sobre as várias espécies, o que culmina em competição entre elas, só sobrevivendo e conseguindo replicar-se as mais bem adaptadas (16,17).

No que se relaciona com os hábitos alimentares, tem-se verificado uma correlação entre a incidência das DII e a conhecida dieta Ocidental. Este facto é corroborado pela existência de uma relação diretamente proporcional entre ambos (18).

O que se verifica é um aumento do consumo de alimentos extremamente processados, ricos em gorduras e açúcares, bem como carnes vermelhas (17). Um estudo recentemente realizado, que avaliou animais durante 18 semanas sob uma dieta com elevadas quantidades de gordura e açúcar, demonstrou que esta combinação induz alterações no microbioma, nomeadamente uma colonização anormal por *E. coli* invasiva e aderente (18). Ao mesmo tempo, ocorre diminuição do consumo de fibras e vegetais, os que estão associados a uma redução de 40% no desenvolvimento de DC se ingeridos frequentemente, porém sem eficácia relativamente à CU (17,19). Um estudo Norte-Americano, que contou com a participação de 1619 doentes em fase de remissão, demonstrou que os doentes com DC que consumiam aproximadamente 23,7g de fibra por dia apresentavam uma taxa de recidiva inferior aos doentes com CU a consumir uma quantidade diária semelhante, após um *follow-up* de 6 meses. Verificaram ainda que doentes com componente estenosante evitavam o consumo de fibras, por piorarem os sintomas, nomeadamente inchaço abdominal (20). Num estudo prospetivo anteriormente realizado, observaram que esta relação benéfica era mais evidente se a fibra derivava de frutos em vez de cereais, grãos integrais ou legumes, os quais não alteravam o risco (21).

O aumento no consumo de gorduras, particularmente colesterol e gordura animal, gorduras trans e ácido linoleico (um ácido gordo polinsaturado ómega-6 (ω -6 PUFA)) associa-se a um aumento de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, que têm um efeito estimulador imune (22,23). Alimentos como margarina, óleos utilizados na confeção de alimentos e carnes vermelhas são ricos neste componente e o seu consumo excessivo foi associado a maior incidência de CU (8). Por outro lado, os ω -3 PUFAs, entre eles o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), apresentam um papel protetor da mucosa intestinal, encontrando-se em alimentos como o peixe (24). Assim, estes atuam inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, acima referidos, que estão elevados na mucosa inflamada. Tendo em conta este facto, estudou-se a sua aplicabilidade no tratamento e desenvolvimento das DII (22). Verificou-se que a suplementação com óleo de peixe poderia ter um efeito positivo na CU em fase ativa, porém, sem qualquer significado na utilização como terapêutica de manutenção (25). No entanto, um estudo prospetivo, que avaliou através de diários alimentares a relação entre a incidência de CU e os ω -3 PUFAs, detetou uma relação negativa entre o consumo deste componente e o desenvolvimento da doença. O que se demonstrou foi uma redução do risco de 83% relativamente ao consumo de DHA e em menor percentagem, ainda que igualmente com uma redução do risco, no que respeita ao consumo de EPA (24).

Após suplementação com ω -3 PUFAs verificam-se alterações a nível do microbioma intestinal. De destacar, é possível atingir um rácio normal entre *Faecalibacterium/Bacteroidetes* e desta forma equiparar a flora intestinal à de um indivíduo saudável (26).

Specific Carbohydrate Diet

A *Specific Carbohydrate Diet* (SCD) foi desenvolvida em 1930 por um pediatra, Dr. Sydney Haas, com o intuito de tratar doentes celíacos. Tornou-se mais popular no século XX, através de Elaine Gottschall, cuja filha foi tratada com sucesso para a CU (27). Esta dieta impossibilita o uso de grãos (trigo, cevada, milho e arroz) e permite a utilização de farinhas de frutos secos, como a amêndoa, ou farinha de côco. O açúcar está limitado ao mel. Restringe ainda o consumo de derivados do leite, admitindo iogurtes que sejam totalmente fermentados (28). Desta forma é possível uma diminuição da inflamação intestinal, restaurando o balanço entre as bactérias intestinais e tratando a disbiose que caracteriza as DII (27,28).

Num estudo retrospectivo em que foram analisados os processos clínicos de 26 crianças, 12 melhoraram tanto clínica como laboratorialmente. Alguns pacientes conseguiram ainda descontinuar a medicação e manter o controlo da doença através da dieta. Porém, dadas as restrições impostas, alguns dos alimentos normalmente não permitidos, foram incorporados. Contudo, se daí resultasse um aumento dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente da calprotectina, esse alimento era retirado (29).

Num outro estudo, em que 417 doentes participaram através de um inquérito *online*, demonstrou-se que após um ano a cumprir a SCD todos os sintomas presentes antes de iniciar a dieta melhoraram drasticamente. Entre eles incluíam-se dor abdominal, limitação das atividades diárias, diarreia, sangue nas fezes e perda de peso associada (30).

A avaliação da mucosa, após alteração da dieta, nem sempre constitui o objetivo principal dos estudos, focando-se estes mais na melhoria clínica e laboratorial. Sabe-se que a cápsula endoscópica demonstrou ser um método eficaz e seguro para avaliar a mucosa intestinal tanto em adultos como em crianças com DII. Um estudo prospetivo com 9 participantes propôs avaliar a muscosa intestinal por cápsula endoscópica antes de se iniciar a dieta e após 12 e 52

semanas. Neste período a maioria dos doentes atingiu remissão clínica, verificando-se ainda redução da inflamação da mucosa intestinal. Nenhum deles necessitou de ajuste na medicação (31).

Sabe-se que mais de 75% dos doentes restringe certos grupos alimentares com base numa avaliação subjetiva do agravamento dos sintomas. Porém, deve ter-se em atenção a possibilidade de daí resultarem défices de macro e micronutrientes. Na tentativa de entender estas possíveis alterações, foi realizado um estudo prospetivo para avaliar os níveis de nutrientes após 12 semanas com a SCD em 8 doentes em idade pediátrica. No final do estudo, 7 dos participantes atingiram remissão clínica e normalização dos parâmetros laboratoriais. Os resultados relativos ao aporte de nutrientes foram comparáveis a crianças saudáveis. A vitamina D foi o único que não atingiu os valores da dose diária recomendada (27).

No que se refere ao peso, com a SCD é possível ter o aporte calórico necessário para uma criança ainda em crescimento e com necessidades aumentadas por ter DII em fase ativa (27,29).

FODMAP

A dieta conhecida como FODMAP corresponde a *Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides* e *Polyols*, ou seja, hidratos de carbono que não são absorvidos no intestino delgado e que sofrem, posteriormente, fermentação pelas bactérias existentes no cólon (32).

Alguns dos sintomas experienciados pelos doentes com DII sobrepõem-se àqueles do Síndrome do Intestino Irritável (SII). Entre eles salientam-se a dor abdominal, períodos de diarreia e/ou obstipação e distensão abdominal. Sabe-se que aproximadamente entre 30-40% dos doentes com DII mantêm estes sintomas *SII-like*, independentemente de se tratar de DC ou CU (33,34).

Até então, a estratégia mais utilizada para alívio sintomático seria adotar uma dieta sem glúten. Porém, o nível de evidência da sua eficácia em doentes com DII é ainda muito escasso (34). Assim, mais recentemente, tem-se investigado o papel de uma dieta baixa em FODMAPs como uma possível abordagem nas DII.

Esta dieta consiste na eliminação de hidratos de carbono que poderão então contribuir para a exacerbação dos sintomas gastrointestinais (35).

Certos alimentos bastante comuns e abundantes no dia-a-dia contêm elevados níveis de FODMAPs. Destacam-se as maçãs, mangas e xarope de frutose, ricos em frutose. Cebolas, alho e centeio, ricos em frutanos. No leite temos presente a lactose. Em certos legumes encontra-se abundância de galactanos. Por fim, cogumelos e alguns adoçantes artificiais são ricos em polióis (36).

Os sintomas podem ser explicados pela rápida produção de gás e aumento dos fluídos que chegam ao cólon por fenómenos osmóticos, quando são consumidos alimentos ricos em FODMAPs (37).

Um estudo recente dinamarquês, que contou com a participação de 78 doentes (55 com CU e 23 com DC), demonstrou que doentes a cumprir uma dieta baixa em FODMAPs apresentavam uma redução da duração da dor abdominal quando comparados com doentes a cumprir uma dieta normal. Confirmou-se também uma tendência de melhoria da frequência e consistência das fezes (33). Estes dados são concordantes com um outro estudo realizado um ano antes, em que 86% dos participantes reportaram eficácia total ou parcial do tratamento. 24% dos doentes ficaram mesmo assintomáticos enquanto cumpriam a dieta (38).

Já em 2009 Richard *et al*, através da realização de um estudo piloto em que o objetivo era verificar a eficácia desta abordagem sobre os sintomas abdominais, recorrendo a um questionário *online*, verificou que em mais de metade dos doentes houve uma melhoria da dor

abdominal, diarreia, inchaço abdominal e flatulência. Em contrapartida, no geral, houve um agravamento da obstipação após início da dieta em doentes com CU (37).

Sabe-se que a diarreia é um sintoma bastante frequente em doentes sob nutrição entérica, porém é ainda pouco clara qual a origem desta associação, sendo muito possivelmente multifatorial. Foi realizado um estudo em que se demonstrou a possibilidade de melhorar este sintoma, utilizando uma fórmula com baixo teor em FODMAPs, sem comprometer o estado nutricional dos doentes. Estes obtiveram uma melhoria significativamente maior do que aqueles a cumprir uma dieta moderada ou elevada em FODMAPs. Adicionalmente, a pré-albumina sérica, um marcador do estado nutricional a curto prazo, melhorou significativamente (36).

Porém, nem só vantagens se encontram nesta terapêutica adjuvante, devendo as desvantagens ser pesadas aquando da decisão de optar por esta dieta. Os marcadores inflamatórios, como a PCR e a calprotectina fecal, não mostraram sofrer alterações após a dieta (33,34).

Inulina e fruto-oligossacáridos (FOS) são FODMAPs e são de particular interesse pelo seu potencial pré-biótico. Analisando o microbioma fecal na altura em que os doentes cumpriam a sua dieta normal, a maioria das alterações refletiram este efeito pré-biótico. A redução do consumo destes substratos poderá conduzir à expansão de bactérias pró-inflamatórias. Não existe, no entanto, evidências concretas se os efeitos são benéficos ou prejudiciais para a atividade da doença (34,37).

Nutrição Entérica Exclusiva

Em idade pediátrica, esta abordagem constitui uma das recomendações de primeira linha para indução da remissão na DC (39,40). Habitualmente, é feito um curso de tratamento entre seis a

oito semanas recorrendo a uma fórmula líquida que substitui as refeições principais, seguido por um período de reintrodução da dieta normal ao longo de uma a duas semanas (41).

Tendo em conta estes dados, e sendo ainda conhecido que 25% dos casos são diagnosticados em idade pediátrica, torna-se emergente encontrar uma estratégia para uma melhor e mais eficaz abordagem da doença nesta faixa etária (40). As terapêuticas disponíveis incluem corticosteroides, nutrição entérica exclusiva (NEE) e agentes biológicos (42).

Vários estudos realizados recentemente apontam a NEE como sendo a estratégia inicial mais eficaz para atingir a remissão clínica da DC em idade pediátrica, com taxas de sucesso entre 80-90% (42-45). Associa-se ainda a um menor recurso a corticoterapia, agentes biológicos ou intervenção cirúrgica a longo prazo (45). No entanto, contrariamente ao observado nestes estudos, uma meta-análise realizada em 2017 (46) concluiu que não existe qualquer diferença em termos de eficácia entre a NEE e corticoterapia na indução de remissão, com base na melhoria clínica.

Num estudo retrospectivo que contou com a participação de 52 doentes, constatou-se que a taxa de sucesso desta terapêutica tendia a ser mais baixa se utilizada uma segunda vez em doentes que recidivavam (39). Porém, é possível utilizar outra estratégia, a nutrição entérica parcial, em doentes que atingiram a remissão. Baseia-se na substituição de duas das principais refeições por fórmula, sendo que no final de 3-4 meses se altera apenas para uma por dia. No entanto, esta abordagem mostrou-se pouco eficaz na DC severa, onde poderá ser necessária combinação com terapêutica farmacológica (40).

Para além do impacto clínico, é crucial perceber as alterações que ocorrem a nível bioquímico e da mucosa intestinal.

Frivolt et al demonstrou, através de um estudo retrospectivo, que a velocidade de sedimentação (VS), proteína-C reativa (PCR) e a albumina melhoraram significativamente nos primeiros 4 meses de terapêutica, sendo que apenas a PCR continuou a melhorar nos primeiros 12 meses.

Observou-se ainda uma queda significativa na calprotectina fecal, atingindo a normalização em 32% dos doentes. Verificou-se, porém, uma tendência para o seu aumento após reintrodução de dieta normal (39).

Após avaliação endoscópica, demonstrou-se que era possível obter uma mucosa intestinal livre de lesões com a NEE e assim permitir a manutenção de remissão para além de três anos. Tal seria possível com a utilização de imunomoduladores, evitando assim corticosteróides, infliximab ou ressecção cirúrgica (42,43). Para além disso, com avaliação por ressonância magnética, atingiram-se taxas de remissão completa transmural próximas de 20%, em doença com localização no íleon (42).

Tratando-se de uma abordagem que se foca na idade pediátrica, o fator adesão tem de ser bem avaliado, para que os *outcomes* sejam os melhores possíveis. Um dos fatores que afeta adesão dos doentes é, precisamente, a idade. Verifica-se ser mais fácil introduzir esta abordagem em doentes mais novos, comparando com adolescentes. Porém, este ponto é controverso, uma vez que um estudo (44) realizado mais recentemente aponta maiores taxas de remissão se o diagnóstico é feito após os 10 anos de idade. Também o sexo feminino tem taxas de adesão inferiores (40,41). A fórmula pode ser ingerida oralmente ou através de uma sonda nasogástrica, sendo que esta última forma é um fator limitante (40). Um outro fator que influencia a *compliance* por parte das crianças é o consumo de pequenas quantidades de alimentos adicionais durante o tratamento, visto que se associou a maiores taxas de remissão (44).

Pré-bióticos, Probióticos e Simbióticos

Pré-bióticos consiste num grupo de alimentos fermentáveis do qual resultam alterações na composição e/ou atividade do microbioma gastrointestinal, o que confere benefícios ao

hospedeiro. Ao resistirem à digestão no intestino delgado, atingem o cólon ainda intactos, permitindo que apenas aí exerçam a sua ação (47). Possibilitam a produção de ácidos gordos de cadeia curta, o que resulta numa diminuição do pH local e, assim, é possível travar o crescimento de bactérias como *E. coli* e *Salmonella spp.* (48). A sua fermentação culmina ainda com a produção de butirato, o qual tem ação anti-inflamatória (49). Para além do intestino, os benefícios podem ainda estender-se à cavidade oral, trato urinário e pele (50).

São habitualmente hidratos de carbono provenientes da dieta, conhecidos como fibras dietéticas (51). Os dois principais são os frutanos inulina-*like* (compostos por uma cadeia de inulina e outra de FOS) e os galacto-oligosacaridos (GOS). O primeiro grupo mostrou promover o crescimento de bifidobactérias, bacterióides e lactobacilos (14). Aqui incluem-se alimentos como a raiz de chicória, alcachofra, alho e trigo (em menores quantidades) (47). Porém, verifica-se uma redução da eficácia desta suplementação em indivíduos com concentrações elevadas de bifidobactérias inicialmente. Já o segundo grupo, especialmente os β -GOS, promovem apenas o desenvolvimento de bifidobactérias (14). Além destes, pertencem ainda a esta classe a lactulose, pectina, amido, grãos integrais e polifenóis (50).

Certas bactérias intestinais usam seletivamente algumas destas fibras para o seu metabolismo diário e desenvolvimento. Tendo isto em consideração, e acrescentando ainda a possibilidade de haver competição entre os microrganismos, acredita-se que haveria benefício em ingerir uma combinação de diferentes fibras, permitindo assim o desenvolvimento de um maior grupo de bactérias (51).

Num estudo, com o objetivo primário de avaliar a resposta clínica de pacientes com DC ativa após um período de 4 meses de suplementação com FOS, conclui-se que não havia alterações significativas a este nível quando comparados com os controlos. Verificaram-se, por outro lado, alterações a nível imunológico, com diminuição de IL-6 e aumento de IL-10 após as 4 semanas de seguimento (13). Esta última interleucina, como já anteriormente referido, tem um papel

benéfico, dado ser uma citocina de *feedback* negativo. Em outro estudo, em que doentes sob nutrição entérica receberam suplementação com oligofrutose/inulina, não se demonstrou benefícios a nível da microflora intestinal, não havendo alterações no que se refere às bifidobactérias e ocorrendo diminuição de *F. prausnitzii*. Apesar de inesperado, dada a baixa concentração deste microorganismo, que se sabe ser produtor de butirato, não se verificou alteração relativamente aos ácidos gordos de cadeia curta após análise das fezes. Este facto poderá explicar-se pela ação de outras bactérias que não foram contabilizadas no estudo (52). O mesmo foi verificado por um estudo britânico, sendo que o facto de não haver alteração relativamente às bifidobactérias seria explicado pelo uso recente de antibióticos, que poderá ter mascarado o efeito benéfico destes pré-bióticos (53).

Probióticos, segundo a definição, consistem em microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios ao hospedeiro. Entre eles destacam-se o efeito favorável no ambiente intestinal, contribuindo para um trato gastrointestinal saudável e favorecendo o sistema imune (54). Apresentam então atividade antimicrobiana, supressão do crescimento de bactérias patogénicas, melhoram a capacidade de barreira protetora da mucosa intestinal e impedem a adesão de microrganismos ao epitélio. Derivam de culturas alimentares, produtos lácteos, sendo os mais comuns: *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *E. coli* Nissle 1917 e VSL # 3 (composto por lactobacilos, bifidobactérias e *Streptococcus thermophilus*) (49).

No entanto, apesar das possíveis vantagens na sua utilização, há certos riscos que devem ser considerados. Os lactobacilos são produtores de ácidos acético, láctico e propiónico, os quais contribuem para baixar o pH local. Este facto pode interferir com certos fármacos, nomeadamente aminossalicilatos, diminuindo a sua eficácia (55). Em doentes imunodeprimidos, sob corticoterapia e infliximab, documentou-se a ocorrência de bacteriemia (55,56).

Até ao momento não há evidências das vantagens da sua utilização na indução de remissão de DC (57). Uma revisão sistemática, que tinha como objetivo analisar esta eficácia, conclui não haver vantagem na sua utilização. Porém, apenas um estudo foi tido em conta, após aplicação dos critérios de exclusão, sendo portanto difícil avaliar o efeito dos probióticos (58). Do mesmo modo, mesmo após remissão com o recurso a corticosteroides, não se verificam benefícios na sua utilização como terapêutica de manutenção (55,57).

Sabe-se que é comum haver recidivas após ressecção intestinal na DC. Quando avaliados doentes, após intervenção cirúrgica, aos quais foram administradas cápsulas contendo um conjunto de probióticos, não se verificou melhorias na avaliação da mucosa intestinal. Porém, verificou-se uma diminuição de citocinas inflamatórias (56). No entanto, numa meta-análise, o uso de VSL # 3 em combinação com lactobacilos poderá ser uma opção nestes doentes (59).

Uma revisão sistemática não encontrou vantagens na substituição de messalazina por probióticos para manutenção da remissão em doentes com CU. Num outro estudo analisado, que contou com 32 participantes, não encontraram qualquer significado estatístico benéfico relativamente às taxas de recidiva, quando se comparou probióticos e placebos (60).

Porém, no que se refere a indução da remissão, a utilização de VSL # 3 poderá ser um adjuvante à farmacoterapia na CU leve a moderada. Quando comparados com os placebos, os doentes atingiram remissão clínica e melhorias a nível da mucosa quando avaliada endoscopicamente (55). O mesmo foi observado numa meta-análise mais recente, sendo que na DC este probiótico não demonstra eficácia (59).

Foi realizado um estudo com a participação de 35 doentes com DC ativa, que tinha como objetivo estudar a redução de TNF-alfa e as taxas de remissão após introdução de um simbiótico (cápsulas contendo *Bifidobacterium longum* e inulina/oligofrutose) por um período de 6 meses. Após 3 meses verificaram uma redução significativa deste marcador da inflamação, porém no final do estudo esta redução não foi significativa. Igualmente, no que se refere ao microbioma,

encontraram um aumento de bifidobactérias no grupo a fazer o simbiótico relativamente ao placebo. A nível clínico, verificou-se que no final do estudo 62% dos participantes atingiram remissão clínica (61).

Num outro estudo, agora com o foco em doentes com CU, utilizando uma combinação de *Bifidobacterium breve* e GOS, concluíram haver igualmente melhoria a nível clínico e a nível do ambiente intestinal. Isto traduziu-se numa redução do pH fecal e mieloperoxidase, que é libertada por macrófagos e neutrófilos em processos inflamatórios (62).

Uma outra combinação estudada foi a junção entre *Bifidobacterium longum* e psyllium, administrada a doentes com CU, com o intuito de avaliar as repercussões na sua qualidade de vida. O que encontraram foi uma marcada melhoria a nível emocional, social e da sintomatologia sistémica, porém com menos expressão a nível da sintomatologia intestinal. Verificaram ainda uma importante redução da PCR. Nos doentes a fazer suplementação apenas com o pré ou probiótico as alterações foram mais ténues, com melhoria da função intestinal e da componente emocional, respetivamente. Sem alterações significativas no marcador inflamatório nestes dois últimos grupos (63).

Discussão

A presente revisão da literatura procurou investigar quais as atuais propostas a nível nutricional para uma melhor intervenção no tratamento de doentes com DII. Atualmente, os objetivos do tratamento prendem-se com a indução e manutenção da remissão a nível endoscópico, diminuição das taxas de hospitalização, cirurgias e infeções, diminuição da utilização de corticosteroides e melhoria da qualidade de vida (2).

Dada a multiplicidade de fatores que podem contribuir para a patogénese das DII, encontrar uma opção terapêutica aplicável a todos os doentes torna-se um desafio. Como referido, o microbioma apresenta aqui uma função crucial. Tem um importante papel em termos de imunidade e ainda regulação, proteção e renovação da mucosa intestinal. Age simbioticamente para produzir vitaminas (vitamina K, vitamina B12 e ácido fólico), diminuir a expressão de organismos patogénicos e facilitar a digestão (11,15,19). No entanto, as alterações a este nível não ocorrem similarmente em todos os indivíduos com DII, o que implica que a terapêutica através da modulação do microbioma possa ter efeitos imprevisíveis nos doentes (19). Permanece incerto se estas alterações serão causa ou consequência da doença propriamente dita. Se por um lado a evolução da doença condiciona alterações na flora intestinal, também se verifica que esta alteração se relaciona com polimorfismos genéticos (64).

Como demonstrado nos estudos, a dieta Ocidental está em estreita relação com a flora intestinal. Relativamente ao consumo de gorduras, os estudos demonstram homogeneidade em afirmar o contributo negativo, particularmente ω 6-PUFA. O aumento do consumo de alimentos processados, devido à maior colonização por organismos patogénicos, leva à ativação da expressão de genes pró-inflamatórios e desta forma inicia um processo crónico de inflamação (11). Por outro lado, os ω -3 PUFAs, nomeadamente EPA e DHA, demonstram benefícios se utilizados como suplementação, com maior relevância na CU em fase ativa, porém os

mecanismos de ação são controversos (24). Em relação à terapêutica de manutenção não existe evidência na eficácia da sua utilização, o que é corroborado pelas *guidelines* (65).

Relativamente ao consumo de fibras, os estudos são uniformes ao afirmar a comprovada diminuição das taxas de recidiva na DC, sendo menos evidente na CU. Os potenciais benefícios no consumo de fibras incluem a regulação do trânsito intestinal, produção de ácidos gordos de cadeia curta, controlo da inflamação e promoção da renovação dos tecidos, podendo, assim, auxiliar na prevenção de neoplasia do cólon em doentes com suscetibilidade. Porém, em certos períodos da doença, este aumento de consumo poderá não ser benéfico, associando-se a aumento de flatulência. Este facto poderá ser uma das razões por que certos doentes optam por aderir à dieta baixa em FODMAPs (66). Desta forma, salienta-se a importância de um bom aconselhamento dietético, com um profissional, para que o doente tenha a possibilidade de escolher o que melhor se adapta à sua clínica.

Estes dados estão concordantes com as *guidelines* publicadas (65), em que existe forte recomendação para o consumo de frutas e vegetais, aumento do consumo de ω -3 PUFAs e diminuição de ω -6 PUFAs.

Atualmente, o limitado número de estudos avaliando a SCD como terapêutica para as DII demonstrou a possibilidade de se atingir melhoria clínica e laboratorial, assim como efeitos positivos a nível da mucosa. Relativamente a micro e macronutrientes, apenas de salientar a redução da vitamina D, apontando assim a necessidade de suplementação (28). Portanto, é possível daqui inferir a possibilidade da sua utilização na terapêutica das DII. Mas, uma vez que é uma dieta restritiva, os doentes que a estejam a cumprir devem ter uma vigilância apertada dos valores antropométricos e do aporte calórico total, para que daqui não resulte qualquer défice (28).

Uma dieta baixa em FODMAPs demonstrou ser capaz de influenciar a atividade das DII (34). No geral, observou-se melhoria dos sintomas, porém na CU ocorreu agravamento da

obstipação. Isto vai ao encontro do conceito de FODMAPs, que aumentam os fluidos no intestino logo, havendo uma redução do seu consumo, haverá então um agravamento da obstipação (38). Deve, portanto, ser feito um acompanhamento por um dietista especializado de forma a assegurar o consumo energético adequado de fibra.

Porém, em *guidelines* publicadas nenhuma destas abordagens é especificamente recomendada (65).

Sabe-se, comparando a evolução clínica da doença em adultos e crianças, que neste último grupo o fenótipo é mais agressivo. Verifica-se um mais extenso envolvimento intestinal, rápida progressão e aumento da atividade da doença ao longo dos anos (39,42). Surge então a hipótese da utilização da NEE nesta faixa etária. Porém, existe controvérsia relativamente à sua eficácia comparativamente à corticoterapia na indução da remissão. É ainda debatido de que forma a NEE reduz a inflamação intestinal. Sugere-se que contribua para a remodelação da flora intestinal, reduzindo assim a inflamação. Poderá ainda ocorrer um efeito anti-inflamatório direto sobre as células epiteliais, diminuindo as citocinas pró-inflamatórias da mucosa (TNF-alfa e IL-6), que culmina no aumento das hormonas de crescimento (40,41,45). Assim, estes dados apoiam a ideia de que as propriedades anti-inflamatórias e suplementação nutricional da NEE estão associadas a uma melhoria do crescimento linear das crianças, contrariamente aos corticosteroides que influenciariam negativamente este aspeto (45). Tendo em conta estes efeitos benéficos, esta abordagem é considerada eficaz e recomendada como indutora de remissão na DC.

No que se refere aos probióticos, tanto em termos de indução de remissão ou utilização como terapêutica de manutenção, não se verificaram benefícios na DC. Porém, o VSL # 3 demonstrou aplicabilidade na DC após intervenção cirúrgica e ainda em associação à medicação. Pode, ainda, constituir um auxiliar na indução de remissão na CU. Por fim, nos estudos realizados relativamente aos simbióticos, todos foram uniformes em afirmar os efeitos benéficos da

combinação entre pré e probióticos. Traduziu-se numa melhoria, principalmente a nível clínico, com impacto na qualidade de vida e, ainda, mostrando efeitos positivos a nível da flora intestinal.

Sendo uma revisão da literatura, este estudo apresenta algumas limitações. Nas referências utilizadas não se verifica uniformidade entre os doentes avaliados, quer em termos das suas características quer no tipo ou duração das terapêuticas em questão. Assim, torna-se difícil generalizar os resultados encontrados. No entanto, é possível entender quais os avanços, em termos de investigação, relativamente a esta temática e perceber que ainda poucas indicações precisas são encontradas na literatura no que respeita à terapêutica nutricional nas DII.

Conclusão

Concluindo, não são ainda conhecidas indicações concretas e eficazes que possam ser aconselhadas aos doentes. É certo que determinadas intervenções comprovadamente melhoraram a evolução da doença, porém, sendo a flora intestinal tão distinta e modificável por vários fatores, a generalização é complicada, devendo então a abordagem focar-se numa avaliação individual de cada doente.

São necessários mais estudos, preferencialmente prospetivos, em que se avalie cada uma das opções, para permitir uma abordagem multidisciplinar destes doentes. Será possível, assim, intervir não só a nível farmacológico, mas também tentar implementar alterações no dia-a-dia que melhorem a sua qualidade de vida.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Lèlita Santos, pelo apoio e conselhos prestados ao longo da realização deste trabalho, bem como pela disponibilidade que sempre demonstrou.

Presto ainda especial agradecimento aos meus pais e irmãos por terem sido sempre o meu grande apoio, por todo o carinho e dedicação.

Por fim, não poderia deixar de referir as minhas amigas mais próximas, Francisca, Lucie, Ana Feio e Patrícia por terem sempre algo reconfortante para dizer e que tanto ajudou ao longo de todos estes anos.

Referências

1. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 7;20(1):91–9.
2. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1105–22.
3. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017 Feb 1;152(2):398–414.e6.
4. McDermott E, Healy G, Mullen G, Keegan D, Byrne K, Guerandel A, et al. Patient education in inflammatory bowel disease; a patient-centred, mixed methodology study. *J Crohn's Colitis.* 2017 Dec 23;
5. Limdi JK, Aggarwal D, McLaughlin JT. Dietary Practices and Beliefs in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Jan 1;22(1):164–70.
6. Zallot C, Quilliot D, Chevaux J-B, Peyrin-Biroulet C, Guéant-Rodriguez RM, Freling E, et al. Dietary Beliefs and Behavior Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jan;19(1):66–72.
7. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw.* 2017 Feb;17(1):25–40.
8. Rohr M, Narasimhulu CA, Sharma D, Doomra M, Riad A, Naser S, et al. Inflammatory Diseases of the Gut. *J Med Food.* 2018 Feb 1;21(2):113–26.
9. Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;
10. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Bmj.* 2017;j2083.
11. Ahmed I, Roy BC, Khan SA, Septer S, Umar S. Microbiome, Metabolome and

- Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2016 Jun 15;4(2).
12. Serban DE. Microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis and therapy: Is it all about diet? *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):760–79.
 13. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(7):923–9.
 14. Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:64–8.
 15. Qiao YQ, Cai CW, Ran ZH. Therapeutic modulation of gut microbiota in inflammatory bowel disease: More questions to be answered. *J Dig Dis*. 2016;17(12):800–10.
 16. Llewellyn SR, Britton GJ, Contijoch EJ, Vennaro OH, Mortha A, Colombel J-F, et al. Interactions between diet and the intestinal microbiota alter intestinal permeability and colitis severity in mice. *Gastroenterology*. 2017 Nov 23;0(0).
 17. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Front Immunol*. 2017;8:838.
 18. Massier S, Sauvanet P, Bernalier-donadille A, Denis S. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E . coli infection and intestinal inflammation . *Nat Publ Gr*. 2018;(July 2015):1–14.
 19. Lane ER, Zisman TL, Suskind DL. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J Inflamm Res*. 2017;10:63–73.
 20. Brotherton CS, Martin CA, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS. Avoidance of Fiber Is Associated With Greater Risk of Crohn's Disease Flare in a 6-Month Period. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;14(8):1130–6.

21. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):970–7.
22. Uranga JA, López-Miranda V, Lombó F, Abalo R. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Reports*. 2016;68(4):816–26.
23. Wang F, Feng J, Gao Q, Ma M, Lin X, Liu J, et al. Carbohydrate and protein intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1259–65.
24. John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw K, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol &*. 2010 May 1;22(5):602–6.
25. Farrukh A, Mayberry JF. Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease? *World J Clin cases*. 2014 Jul 16;2(7):250–2.
26. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 7;18(12):2645.
27. Braly K, Williamson N, Shaffer ML, Lee D, Wahbeh G, Klein J, et al. Nutritional Adequacy of the Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):533–8.
28. Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, Vendettuoli H, Christie D. Nutritional therapy in pediatric Crohn disease: The specific carbohydrate diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):87–91.
29. Obih C, Wahbeh G, Lee D, Braly K, Giefer M, Shaffer ML, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition*. 2016;32(4):418–25.

30. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, et al. Patients Perceive Clinical Benefit with the Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 Nov 16;61(11):3255–60.
31. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, Lewis J, Stallworth A, Koch B, et al. Clinical and Mucosal Improvement With Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Oct 1;59(4):516–21.
32. Barbalho SM, Goulart R de A, Aranhã AL de C, de Oliveira PGC. Inflammatory Bowel Diseases and Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols: An Overview. *J Med Food*. 2018;0(0):jmf.2017.0120.
33. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Végh Z, Molzen L, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017 May 14;23(18):3356–66.
34. Gibson PR. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 1;32(S1):40–2.
35. Cox SR, Prince AC, Myers CE, Irving PM, Lindsay JO, Lomer MC, et al. Fermentable Carbohydrates [FODMAPs] Exacerbate Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Re-challenge Trial. *J Crohn's Colitis*. 2017 Dec 4;11(12):1420–9.
36. Yoon SR, Lee JH, Lee JH, Na GY, Lee K-H, Lee Y-B, et al. Low-FODMAP formula improves diarrhea and nutritional status in hospitalized patients receiving enteral nutrition: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Nutr J*. 2015 Nov 3;14:116.
37. Geary RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal

- symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohn's Colitis*. 2009 Feb 1;3(1):8–14.
38. Maagaard L, Ankersen D V, Végh Z, Burisch J, Jensen L, Pedersen N, et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 21;22(15):4009–19.
 39. Frivolt K, Schwerd T, Werkstetter KJ, Schwarzer A, Schatz SB, Bufler P, et al. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: Predictors of efficacy and outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(12):1398–407.
 40. Kim HJ, Kim Y, Cho JM, Oh SH, Kim KM. Therapeutic Efficacy of Oral Enteral Nutrition in Pediatric Crohn's Disease: A Single Center Non-Comparative Retrospective Study. *Yonsei Med J*. 2016 Sep;57(5):1185–91.
 41. de Bie C, Kindermann A, Escher J. Use of exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn's disease in The Netherlands. *J Crohn's Colitis*. 2013 May 1;7(4):263–70.
 42. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):638–45.
 43. Grover Z, Burgess C, Muir R, Reilly C, Lewindon PJ. Early Mucosal Healing with Exclusive Enteral Nutrition is Associated with Improved Outcomes in Newly Diagnosed Children with Luminal Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2016 Oct 1;10(10):1159–64.
 44. Lafferty L, Tuohy M, Carey A, Sugrue S, Hurley M, Hussey S. Outcomes of exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(2):185–91.
 45. Connors J, Basseri S, Grant A, Giffin N, Mahdi G, Noble A, et al. Exclusive enteral nutrition therapy in paediatric Crohn's disease results in long-term avoidance of corticosteroids: Results of a propensity-score matched cohort analysis. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(9):1063–70.

46. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan AN, Falzon L, Li Ferry S. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(7):645–56.
47. Whelan K. Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proc Nutr Soc.* 2013 Aug 17;72(3):288–98.
48. Breton J, Plé C, Guerin-Deremaux L, Pot B, Lefranc-Millot C, Wils D, et al. Intrinsic immunomodulatory effects of low-digestible carbohydrates selectively extend their anti-inflammatory prebiotic potentials. *Biomed Res Int.* 2015;2015:162398.
49. Berg D, Clemente JC, Colombel J-F. Can inflammatory bowel disease be permanently treated with short-term interventions on the microbiome? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb 10;1–15.
50. Valcheva R, Dieleman LA. Prebiotics: Definition and protective mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):27–37.
51. Rasmussen HE, Hamaker BR. Prebiotics and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(4):783–95.
52. Majid HA, Cole J, Emery PW, Whelan K. Additional oligofructose/inulin does not increase faecal bifidobacteria in critically ill patients receiving enteral nutrition: A randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2014;33(6):966–72.
53. Majid HA, Emery PW, Whelan K. Faecal microbiota and short-chain fatty acids in patients receiving enteral nutrition with standard or fructo-oligosaccharides and fibre-enriched formulas. *J Hum Nutr Diet.* 2011 Jun 1;24(3):260–8.
54. Reid G. Probiotics: Definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):17–25.
55. Bernstein CN. Antibiotics, probiotics and prebiotics in IBD. *Nestle Nutr Inst Workshop*

- Ser. 2014;79:83–100.
56. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Vilchez-Padial LM, Gil A. Evidence of the Anti-Inflammatory Effects of Probiotics and Synbiotics in Intestinal Chronic Diseases. *Nutrients*. 2017 May 28;9(6).
 57. Lichtenstein L, Avni-Biron I, Ben-Bassat O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Feb 1;30(1):81–8.
 58. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;
 59. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):2091–103.
 60. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;
 61. Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh S V., et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Oct 1;32(7):872–83.
 62. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, et al. Beneficial effects of probiotic Bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: A randomized controlled study. *Digestion*. 2011;84(2):128–33.
 63. Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, Seo T, Yonezawa M, Tanaka S, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition*. 2009 May 1;25(5):520–5.

64. Sorrentino D. Microbial dysbiosis in spouses of ulcerative colitis patients: Any clues to disease pathogenesis? *World J Gastroenterol.* 2017 Oct 7;23(37):6747–9.
65. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):321–47.
66. Wong C, Harris PJ, Ferguson LR. Potential Benefits of Dietary Fibre Intervention in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 14;17(6).