



Alcançando Novos Patamares com Novas Evidências Clínicas

DESCRIÇÃO DO PRODUTO E CARACTERÍSTICAS

a) Descrição do produto

O produto Modulen® é uma dieta polimérica para manutenção e recuperação do estado nutricional. Pode ser utilizado por via enteral ou oral, como terapia nutricional suplementar no pré e pós-operatório. É um produto com mais de 10 estudos realizados nos últimos anos. Modulen® é uma nutrição composta por proteína, carboidrato e lipídeo, além de vitaminas e sais minerais. O grande diferencial desta formulação está na presença de TGF-β2*, um polipeptídeo encontrado naturalmente no leite humano e de vaca não processado.

No processo de fabricação de Modulen®, a proteína utilizada na formulação retém o TGF-β2, preservando as atividades desta citocina, o que não acontece em demais processos tecnológicos que destroem este polipeptídeo.

O TGF-β2 é uma citocina anti-inflamatória que modula o processo inflamatório e reduz a permeabilidade epitelial, além de auxiliar o crescimento celular e a resposta imune.¹

A quantidade mínima de TGF-β2 (Transforming Growth Factor β2) para uma ação anti-inflamatória ainda não é conhecida, porém, as evidências científicas têm demonstrado benefícios na reparação da mucosa intestinal, o que contribui para a melhora do estado nutricional.^{1,2}

O uso de Modulen® comprovou clinicamente sua tolerância, resultando em ganho de peso, melhora do estado nutricional, auxílio na redução da atividade da doença e na melhora dos marcadores inflamatórios.¹⁻⁶ No Brasil, o produto é comercializado desde 2002.

b) Características do produto**

Nutriente	Composição	% em relação ao valor calórico total
Fonte de proteínas	100% caseinato de potássio obtido do leite de vaca	14%
Fonte de carboidratos	72% polissacarídeos, 28% sacarose	44%
Fonte de gorduras	56% gordura láctea, 26% TCM, 14% óleo de milho, 4% lecitina de soja	42%

Osmolalidade: 310 mOsm/kg de H₂O.

*TGF-β2: presente no caseinato de potássio.

**NÃO CONTÉM GLÚTEN; ZERO LACTOSE.

IMPORTÂNCIA DA ABORDAGEM NUTRICIONAL ADEQUADA

Desnutrição, perda de peso e vários outros déficits nutricionais são comuns nas Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), que incluem retocolite ulcerativa e Doença de Crohn (DC). Em pacientes internados, algum tipo de déficit nutricional pode ser identificado em até 80 - 90% dos pacientes com DC.³

A Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN) considera os pacientes com DII sob sério risco de desnutrição.⁵ Vários são os fatores responsáveis pela desnutrição ou quaisquer déficits nutricionais na DII, em especial:^{3,4}

a) Redução da ingestão oral

Em alguns casos de DC, os pacientes evitam comer por causa do desenvolvimento de dor e distensão abdominal, o que pode culminar em sérias deficiências nutricionais. O processo inflamatório também causa inapetência.

b) Má absorção intestinal

Pacientes com DC, particularmente aqueles com comprometimento extenso do intestino delgado, podem desenvolver quadro de má absorção intestinal grave com importante esteatorreia. Nessas situações, a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) também está comprometida. Em crianças e adolescentes, a má absorção intestinal interfere seriamente no crescimento. Estima-se que 70% dos pacientes com DC, diagnosticados na infância, não conseguem atingir a altura esperada na fase adulta.⁶ Em 20 a 60% dos pacientes com DC, a lesão ou ressecção do íleo terminal provoca deficiência de vitamina B12.⁷ Em pacientes com diarreia intensa, há aumento das perdas de cobre, zinco, magnésio e fósforo.⁴ A deficiência de fósforo interfere no equilíbrio da microbiota intestinal. Deficiência de niacina pelagra também pode ocorrer. Em pacientes com DC e ressecções intestinais > 100 - 200 cm e naqueles que recebem nutrição enteral, foi descrita deficiência de selênio.⁴

A TERAPIA NUTRICIONAL

Conforme recomendado pela Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), todo cuidado deve ser tomado no sentido de prevenir e tratar a desnutrição na Doença de Crohn, o que beneficia o crescimento de crianças e adolescentes e impacta positivamente na qualidade de vida. Além disso, há indicações específicas para nutrição enteral relacionada à DC: terapia em fase aguda, nutrição no pré e pós-operatório e manutenção da remissão.⁸

Segundo a ASPEN, em pacientes desnutridos, a terapia nutricional é fundamental na recuperação do estado nutricional. Na maioria das vezes, a suplementação ou dieta exclusiva por via oral com fórmulas poliméricas é possível. Em casos nos quais a via oral não é factível, a oferta de terapia

enteral por sonda (via gástrica, enteral, por gastrostomia ou jejunostomia) está recomendada preferencialmente.^{4,7}

A ESPEN classifica o uso de nutrição enteral em adultos como terapia única para fase aguda quando o tratamento com corticosteroides não é possível como GRAU A de recomendação.⁸

Segundo o Consenso Brasileiro sobre a Doença Inflamatória Intestinal, 80 a 90% dos pacientes que sofrem de DC possuem algum tipo de déficit nutricional. A nutrição com dietas poliméricas, oligoméricas ou monoméricas são igualmente eficazes. A terapia de nutrição enteral é menos eficaz em pacientes adultos quando comparada à terapia com corticoides, mas deve

ser administrada como um adjuvante durante os cuidados pré e pós-operatórios. A nutrição pode ser considerada no período refratário da DC. Para crianças e adolescentes, a terapia nutricional pode ser utilizada como primeira opção para evitar o uso de corticoides nesta faixa etária (GRAU A de recomendação).⁹

Vários estudos comparam terapia nutricional enteral exclusiva (por sonda ou por via oral) com corticosteroides¹⁰⁻¹⁴ em pacientes com DC em atividade. Em adultos, a remissão clínica após 4 - 8 semanas de tratamento varia de 36 a 80% no caso da terapia enteral e de 70 a 90% para os corticosteroides. A diferença é em favor dos corticoides, porém, às custas de mais efeitos colaterais. Em ambos os tratamentos, a eficácia é bem melhor que a remissão espontânea em 3 - 4 meses.¹⁵ Além disso, a taxa média de remissão clínica de 60% com a terapia nutricional enteral em adultos com DC ativa é equivalente à obtida com certos tipos de corticosteroides.¹⁶

Em crianças e adolescentes, os resultados com a terapia enteral exclusiva são mais positivos e semelhantes aos obtidos com os corticoides.¹⁴⁻¹⁶ Em um estudo pediátrico, comparando o tratamento exclusivo, por 10 semanas, com Modulen® por via oral versus corticoide (prednisona), embora as taxas de remissão clínica tenham sido semelhantes nos grupos com dieta enteral e com corticoide, as taxas de remissão endoscópica e histológica foram bem maiores com a dieta (74% para a dieta e 33% para o corticoide; $p < 0,05$).¹⁷

Outro estudo revelou que o crescimento das crianças foi significativamente maior com o uso exclusivo de dieta enteral quando comparado com o corticoide, por 8 semanas.⁶ Após os 12 meses de acompanhamento dos pacientes em remissão, cerca de 80% dos pacientes que alcançaram remissão com a dieta mantiveram-se em remissão, contra apenas 30% dos pacientes

que utilizaram corticoide para indução de remissão.⁶

Assim, em crianças e adolescentes, o uso de terapia nutricional enteral exclusiva, por 4 - 8 semanas, pode ser considerado uma medida eficaz, primária e superior ao tratamento com corticoide na terapia da DC em atividade.^{15,16} Esta, aliás, tem sido uma das principais opções para o tratamento da DC leve a moderada (eventualmente grave), em crianças e adolescentes, em países como a Inglaterra, Itália, Canadá e Japão.^{16,18}

Em adultos, a terapia nutricional exclusiva tem sido usada mais nos casos refratários, inclusive na terapia biológica, além do preparo para a cirurgia.⁴ Por outro lado, a terapia enteral suplementar à dieta por via oral e adjunta ao tratamento medicamentoso tem sido largamente utilizada com resultados satisfatórios.¹⁸

Em relação ao uso de terapia nutricional enteral (via oral ou enteral) no tratamento de manutenção da DC, em recente revisão de 10 estudos que abordaram o emprego da nutrição enteral na terapia de manutenção da DC, os resultados obtidos, incluindo o pós-operatório, foram bastante promissores, constatando que os pacientes com comprometimento do intestino delgado tenderam a responder melhor à terapia nutricional enteral.^{18,19}

A portaria 171/2010 publicou o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA DE CROHN, que faz menção sobre a terapia nutricional em crianças e adolescentes. No item 7.1 da Portaria está descrito o seguinte: “No caso de doença em atividade leve e contraindicação ao uso de corticosteroides, sugere-se a avaliação em serviço especializado de referência, para que seja considerada terapia nutricional com dieta polimérica”.^{20,21}

CONCLUSÕES

As dietas poliméricas são as mais recomendadas na Doença de Crohn pela boa palatabilidade, pela possibilidade de ser oferecida por via oral e por serem isosmolares, reduzindo assim o risco de piora da diarreia. Em casos selecionados (ex., má absorção intestinal importante), a dieta oligomérica pode ser utilizada. Em crianças e adolescentes, a terapia nutricional pode ser considerada uma medida primária no tratamento da DC ativa, com resultados superiores aos

observados com os corticoides (maiores taxas de remissão endoscópica e histológica), além de promover maior crescimento. Em adultos, a terapia nutricional tem sido mais empregada como uma medida suplementar ao tratamento clínico habitual da DII, com resultados favoráveis na DC ativa, em remissão e no pós-operatório. Além disso, a terapia nutricional é muito útil no preparo pré-operatório, melhorando os índices de morbidade e mortalidade pós-operatórios.

ESTIMATIVA DE CONSUMO

Dois estudos com o produto sugeriram a utilização diária de 500 a 700 kcal para pacientes com idade média de 11 anos.²²

Já a ESPEN recomenda que 600 kcal/dia sejam utilizadas como suplementação da dieta normal do paciente.¹⁰

A estimativa de consumo de Modulen® varia de 500 - 1200 kcal/dia, que significa 2 a 5 copos ao dia.

TABELA DE DOSAGEM (1,0 kcal/mL)		
Volume total	Nº de medidas de pó ou total em gramas	Volume de água
250 mL	6 medidas ou 50 g	210 mL
500 mL	12 medidas ou 100 g	420 mL
1,0 Litro	24 medidas ou 200 g	850 mL

EVIDÊNCIA CIENTÍFICA COM MODULEN®

O Modulen® é uma dieta com presença de TGF-β2 (TGF = Fator de Crescimento capaz de reduzir o processo inflamatório e intensificar a cicatrização do tecido), que se mostrou eficaz no tratamento nutricional da Doença de Crohn - com comprovação de estudos clínicos e experimentais.^{6,17,23} Modulen® foi melhor que o corticoide no tratamento da Doença de Crohn ativa, no sentido de promover maior taxa de remissão endoscópica e histológica.^{6,17}

Em um estudo recente,²² a suplementação com Modulen® foi superior à suplementação com dieta polimérica padrão no sentido de promover maior incremento no IMC e maior redução nas provas de atividade inflamatória (VHS). Outro trabalho recente²⁴ revelou melhora de pacientes com Doença de Crohn ativa quando oferecido Modulen® por via oral ou enteral.

Estudo pediátrico comparativo demonstrou maiores taxas de remissão endoscópica e histológica sob tratamento com Modulen® por 10 semanas.¹⁷

Tratamento com Modulen®

74%

vs

Corticoide (prednisona)

33%

DESCRIÇÃO DE TRABALHOS REALIZADOS COM MODULEN®

TRABALHO	Ganho de peso e/ou melhora do estado nutricional	Melhora dos exames laboratoriais	Remissão clínica	Remissão endoscópica e/ou histológica	Redução de citocinas inflamatórias	Redução do corticoide	Ponte para IMS	Impacto sobre microbiota	Redução de complicações pós-operatórias
01 - Guinet-Charpentier et al, 2016								●	
02 - Beupel et al, 2016						●			●
03 - Sigall-Boneh et al, 2014	●	●	●						
04 - Gerasimidis et al, 2011	●	●	●						
05 - Rubio et al, 2011	●	●	●	●		●			
06 - Werksletter et al, 2011	●		●						
07 - Triantafillidis et al, 2010	●	●	●						
08 - Buchanan et al, 2009	●	●	●						
09 - Hartman et al, 2008	●	●	●						
10 - Demetriou et al, 2008			●				●		
11 - Triantafillidis et al, 2006	●	●	●						
12 - Borrelli et al, 2006			●	●		●			
13 - Canani et al, 2006	●	●	●	●		●			
14 - Afzal et al, 2005		●	●	●					
15 - Schiffrin et al, 2005	●	●	●	●	●				
16 - Ramirez et al, 2005	●	●	●						
17 - Jones et al, 2004	●	●	●		●				
18 - Oz et al, 2004 experimental	●	●	●	●	●				
19 - Fell et al, 2000	●	●	●	●	●				
20 - Beattie et al, 1994	●	●	●		●				

TRABALHO 1

Referência bibliográfica

Guinet-Charpentier C, Lepage P, Morali A et al. Effects of enteral polymeric diet on gut microbiota in children with Crohn's disease. Gut 2016; 0:1-2. Doi:10.1136/gutjnl-2015-311058 (online).

Descrição do trabalho

O impacto da terapia nutricional exclusiva ou parcial sobre a microbiota intestinal foi avaliado em 34 crianças com Doença de Crohn, assim divididas: a) novos casos recém-diagnosticados com doença ativa submetidos a dieta enteral exclusiva com Modulen® (n=4; neste grupo os pacientes foram avaliados após 2 e 6 semanas de tratamento); b) doença em remissão + Modulen® parcial (n=3); c) doença em remissão e sem Modulen® (n=12); d) doença em recaída + Modulen® parcial (n=5); e) doença em recaída e sem Modulen® (n=10).

Resultados

No grupo com doença em remissão e com Modulen® parcial houve redução significativa dos gêneros Dialister (principalmente Dialister invisus), Blautia, Ruminococcaceae não classificado e Coprococcus, quando comparados com os respectivos valores para o grupo com doença em remissão mas sem Modulen® parcial. No grupo com dieta exclusiva com Modulen®, houve diminuição de gêneros no filo Proteobacteria (Escherichia-Shigella e Sutterella), nas semanas 2 e 6. Por outro lado, houve aumento de Alistipes.

Também os autores mostraram que as classes Actinobacteria e Clostridia correlacionaram-se negativamente com a calprotectina fecal e com os escores de H&B. Por outro lado, β -Proteobacteria correlacionou-se positivamente com a calprotectina fecal e γ -Proteobacteria correlacionou-se positivamente com o índice de H&B (Harvey & Bradshaw).

Os autores concluíram que Modulen®, tanto oferecido de forma exclusiva quanto parcial, impactou a microbiota intestinal em pacientes com Doença de Crohn. Mudanças na microbiota intestinal correlacionaram-se com marcadores clínicos e laboratoriais de atividade e ocorreram precocemente após a terapia enteral.

TRABALHO 2

Referência bibliográfica

Beaupel N, Brouquet A, Abdalla S et al. Preoperative oral polymeric diet enriched with transforming growth factor - beta 2 (Modulen®) could decrease postoperative morbidity after surgery for complicated ileocolonic Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 2016; Aug 24: 1-6 [Epub ahead of print].

Descrição do trabalho

Entre 2011 e 2015, os dados de todos os pacientes consecutivos, que foram submetidos à cirurgia eletiva por Doença de Crohn ileocolônica, foram coletados prospectivamente. No pré-operatório, os pacientes com Doença de Crohn ileocolônica complicada (presença de sintomas de obstrução intestinal, e/ou tratamento com corticosteroides, e/ou perda de peso >10%, e/ou doença penetrante), considerados de alto risco para complicações pós-operatórias, receberam terapia nutricional exclusiva com Modulen® (n=35). Os dados desse grupo foram comparados com os do grupo de baixo risco que não receberam terapia nutricional pré-operatória (n= 21). Foram analisados os seguintes itens: porcentagem de pacientes que descontinuou o corticoide no pré-operatório, complicações pós-operatórias e taxa de ileocolostomia temporária.

Resultados

A dieta exclusiva com Modulen® foi bem tolerada por 34 dos 35 pacientes. O desmame do corticoide no pré-operatório foi possível em 62,5% dos pacientes de alto risco. Complicações pós-operatórias ocorreram de forma semelhante nos dois grupos (alto risco = 23,8%; baixo risco = 22,9%, P=1). Ileocolostomia temporária foi necessária em

11% no grupo alto risco e em nenhum dos pacientes de baixo risco (P=0,286). Os autores concluíram que a terapia nutricional exclusiva com Modulen® em pacientes com Doença de Crohn ileocolônica e alto risco para complicações pós-operatórias foi útil no sentido de reduzir os efeitos deletérios de fatores de risco para morbidade pós-operatória.

TRABALHO 3

Referência bibliográfica

Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I et al. 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: 1353-1360.

Descrição do trabalho

47 pacientes com Doença de Crohn ativa (34 crianças e 13 adultos), avaliados pelo PCDAI (índice de atividade clínica pediátrico) e pelo índice de Harvey & Bradshaw (índice de atividade clínica para adultos), receberam nas primeiras 6 semanas de tratamento dieta enteral por via oral (Modulen® ou Pediasure®) correspondendo a 50% das necessidades calóricas diárias. Além disso, os pacientes receberam uma dieta de exclusão isenta de glúten, laticínios, gordura animal, carnes processadas, embutidos/enlatados e produtos contendo emulsificantes. A partir da 7ª semana e até a 12ª semana, a terapia enteral passou a representar 25% das necessidades calóricas diárias e a dieta passou a ser mais liberal. Em 14 pacientes a abordagem nutricional/dieta de exclusão foi o primeiro tratamento. Nos demais, essa estratégia foi utilizada após falência do tratamento habitual. Mais da metade dos pacientes fazia uso de imunossupressores no início do tratamento (61,8% na população pediátrica e 46,2% nos adultos; 55,3% no geral). O objetivo primário foi a taxa de remissão clínica com 6 semanas de tratamento. Objetivos secundários incluíram: normalização da PCR, resposta clínica e dados de hemoglobina, albumina, VHS e PCR.

Resultados

A porcentagem de remissão clínica na semana 6 foi 70,1% na população pediátrica e 69,2% nos adultos. A normalização da PCR ocorreu em 70% dos pacientes em remissão com PCR basal elevada (21/30). Houve redução dos índices de atividade (PCDAI e H&B), da PCR, da VHS e aumento de hemoglobina e albumina na semana 6. As reduções e os aumentos foram ainda mais evidentes na semana 12.

TRABALHO 4

Referência bibliográfica

Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA et al. Serial fecal calprotectin changes in children with Crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition. Associations with disease activity, treatment response, and prediction of a clinical relapse. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 234-239.

Descrição do trabalho

A calprotectina é uma proteína presente no citoplasma dos neutrófilos. Sua presença nas fezes reflete a migração de neutrófilos para o lúmen colônico durante processo inflamatório intestinal. Em pacientes com retocolite ulcerativa e Doença de Crohn (DC) com comprometimento colônico, a calprotectina fecal correlaciona-se com atividade endoscópica e histológica. No presente estudo, os autores avaliaram a calprotectina fecal em pacientes com Doença de Crohn ativa e com envolvimento colônico (n = 15, idade entre 7,4 e 14,7 anos, PCDAI > 10). O tratamento da DC foi feito exclusivamente com dieta polimérica (Modulen®) por pelo menos 6 semanas. A calprotectina fecal foi dosada no início do tratamento nutricional (basal), após 30 dias e no término da terapia nutricional. PCDAI, provas de atividade inflamatória (VHS, PCR) e albumina também foram analisados.

Resultados

Os pacientes foram divididos em respondedores (n = 6, os que alcançaram remissão clínica, ou seja,

PCDAI $\leq$ 10) e não respondedores (n = 9, os que melhoraram, porém ficaram com PCDAI >10). Quando todo o grupo foi analisado houve redução estatisticamente significativa na calprotectina fecal no final do tratamento (basal = 2159 versus final = 1464 mg/kg, p = 0,012). Este resultado deveu-se ao comportamento do grupo respondedor, em que os valores de calprotectina caíram significativamente após o tratamento nutricional. O mesmo não aconteceu no grupo não respondedor. Houve boa correlação entre calprotectina fecal e VHS, PCR, PCDAI e albumina. Uma redução superior a 18% no valor da calprotectina fecal em relação ao valor basal após 30 dias de terapia nutricional foi capaz de prever remissão clínica (sensibilidade 100%; especificidade 89%; valor preditivo positivo 86% e valor preditivo negativo 100%). Os autores reforçam o valor da terapia nutricional em pacientes com Doença de Crohn e sua capacidade de reduzir o processo inflamatório e salientam que o exame da calprotectina fecal, por sua característica não invasiva, constitui uma medida atraente para avaliação da eficácia do tratamento da Doença de Crohn, em especial em crianças e adolescentes.

TRABALHO 5

Referência bibliográfica

Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 1332-1339.

Descrição do trabalho

Os autores relataram sua experiência dos últimos cinco anos com a terapia nutricional exclusiva em crianças e adolescentes com Doença de Crohn ativa moderada/grave (PCDAI > 30). A dieta empregada foi uma fórmula polimérica rica em TGF- β 2 (Modulen®). O objetivo primário do trabalho foi avaliar a remissão (PCDAI < 10) na oitava semana de tratamento com dieta exclusiva por via oral versus dieta exclusiva por sonda nasogástrica. Dois grupos foram avaliados: a) 45 pacientes receberam a dieta por via oral na forma de quatro tomadas/dia; b) 61 pacientes foram tratados com fórmula por via sonda nasogástrica, por fluxo contínuo. Um pequeno grupo de pacientes aceitou refazer a colonoscopia após as oito semanas de tratamento (8 pacientes em cada grupo) para avaliação da remissão endoscópica.

Resultados

Os pacientes que receberam a nutrição enteral via sonda nasogástrica permaneceram o dobro de tempo internados quando comparados com os que receberam a dieta por via oral (4,4 dias versus 2,2 dias). O objetivo primário do trabalho (remissão na oitava semana, PCDAI < 10) foi alcançado em 75% dos pacientes no grupo oral e em 85% no grupo com sonda, sem diferença estatisticamente significativa (p = 0,157). De maneira geral, todos os dados clínicos, laboratoriais e antropométricos melhoraram de forma significativa com as duas vias de administração da dieta (queda no PCDAI, ganho pondero-estatural, queda da PCR, da VHS e da contagem de plaquetas e elevação da albumina e da hemoglobina/hematócrito). Quando comparadas às vias oral e sonda nasogástrica, observou-se que, ao final de 4 semanas, o grupo sonda nasogástrica teve escore médio de PCDAI mais baixo que o grupo oral (p < 0,01), diferença esta que deixou de existir ao final das 8 semanas. Exceto no caso de ganho de peso que foi maior no grupo sonda nasogástrica, não houve diferença estatisticamente significativa nos outros parâmetros analisados. A adesão ao tratamento foi semelhante nos dois grupos (87% no grupo oral e 90% no grupo sonda). Pacientes não aderentes ao tratamento apresentaram menor índice de remissão. Dos 8 pacientes do grupo via oral que realizaram colonoscopia ao final das oito semanas de tratamento, 7 apresentaram remissão completa endoscópica (sem úlceras e/ou erosões). No grupo sonda nasogástrica, 5 dos 8 pacientes apresentaram

remissão endoscópica. A remissão endoscópica correlacionou-se com a remissão clínica. Os autores salientaram a eficácia da terapia nutricional como medida primária e exclusiva no tratamento da Doença de Crohn em crianças e adolescentes, bem como sua superioridade em relação ao tratamento com corticoide, particularmente por incrementar o crescimento e não apresentar os tradicionais efeitos indesejáveis dos corticosteroides (ex., síndrome de Cushing, acne, estrias, redução do crescimento, desmineralização óssea etc).

TRABALHO 6

Referência bibliográfica

Werksletter KJ, Schatz SB, Alberer M et al. Influence of exclusive enteral nutrition therapy on bone density and geometry in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 52 (1):E212

Descrição do trabalho

Os autores avaliaram o impacto da terapia nutricional exclusiva com dieta polimérica rica em TGF- β 2, por 8 semanas, sobre a densidade óssea e massa muscular em pacientes (n = 10) com Doença de Crohn ativa, recém-diagnosticada (mediana da idade 13,7 anos [10,6 - 17,7 anos]). Os pacientes foram acompanhados por 1 ano.

Resultados

Na semana 12, 8 dos 10 pacientes estavam em remissão clínica (PCDAI < 10). Em 3 meses, o metabolismo ósseo e a massa muscular melhoraram de forma significativa.

TRABALHO 7

Referência bibliográfica

Triantafyllidis JK, Stamatakis A, Karagianni V et al. Maintenance treatment of Crohn's disease with a polymeric feed rich in TGF- β . *Ann Gastroenterol* 2010; 23: 113-118.

Descrição do trabalho

66 pacientes com Doença de Crohn em remissão clínica (CDAI < 150) foram divididos em dois grupos: a) um grupo recebeu Modulen® de manutenção (2x50 g) mais duas refeições ao dia (n=36); b) outro grupo recebeu mesalazina, 800 mg, 3x/dia, via oral (n=30). Os pacientes receberam o tratamento por 6 meses. Nenhuma outra medicação foi permitida durante o período de estudo. Atividade clínica foi avaliada com 3 e 6 meses. Recaída foi definida como CDAI > 150 ou pelo menos 60 pontos acima dos valores basais. Dados antropométricos foram avaliados ao final dos 6 meses. O mesmo aconteceu com dados laboratoriais.

Resultados

Ao final de 3 meses de tratamento, 16,7% dos pacientes no grupo Modulen® e 23,7% no grupo mesalazina sofreram recaída (n.s.). Com 6 meses, os valores foram 30,5% e 40% para os grupos Modulen® e mesalazina, respectivamente (n.s.). O tempo médio para recaída foi menor no grupo mesalazina (103 dias) quando comparado com o observado no grupo Modulen® (123 dias), sem diferença estatisticamente significativa. Houve melhora nos índices antropométricos e nutricionais no grupo Modulen® mas não no grupo mesalazina (com exceção do ácido fólico e ferritina). Os índices que melhoraram de forma estatisticamente significativa no grupo Modulen® foram: peso, IMC, prega cutânea, circunferência do braço, ácido fólico, ferritina, HDL e LDL (redução neste caso).

TRABALHO 8

Referência bibliográfica

Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T et al. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 501-507.

Descrição do trabalho

110 crianças (idade média do diagnóstico 11,6 anos) com Doença de Crohn ativa foram tratadas com dieta enteral exclusiva (105 com Modulen® e 5 pacientes com dieta elementar/monomérica) com o objetivo inicial de 8 semanas de duração. 57 pacientes (51,8%) receberam a dieta por via oral e 53 (48,2%) por sonda. Além da remissão clínica, dados de marcadores inflamatórios (VHS e PCR) e antropométricos (Z-escores) foram computados.

Resultados

A mediana para o tempo de duração do tratamento com dieta exclusiva foi de 55,5 dias. 80% dos pacientes alcançaram remissão clínica. Houve redução nos parâmetros inflamatórios como VHS e PCR (P<0,001). Pacientes em remissão melhoraram de forma estatisticamente significativa tanto o peso quanto as taxas de crescimento (P<0,001). A localização da doença não influenciou os resultados.

TRABALHO 9

Referência bibliográfica

Hartman C, Berkowitz D, Weiss B et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with Transforming Growth Factor - Beta 2 for children with Crohn's disease. *IMAJ*, 2008; 10: 503-507.

Descrição do trabalho

Trabalho multicêntrico, realizado em Israel, sobre eficácia da suplementação nutricional com dieta polimérica rica em TGF- β 2 (Modulen®, n=28) versus suplementação com dieta polimérica não enriquecida com TGF- β 2 (n = 18) versus sem suplementação (n = 18). Assim, três grupos de pacientes com Doença de Crohn moderada/grave, idade mediana de 14 anos (5 - 20 anos). A suplementação correspondeu a 35 - 50% do total de calorias/dia. Os pacientes utilizaram a suplementação por cerca de 5 meses, período este de "follow up."

Resultados

Houve queda estatisticamente significativa nos índices de atividade inflamatória (PCDAI) nos dois grupos com suplementação, mas não no grupo sem suplementação. Entretanto, ao final do "follow-up" (5 meses), somente o grupo Modulen® apresentou PCDAI menor que o observado no grupo não suplementado (p = 0,04). O grau (delta) de redução do PCDAI (Δ PCDAI) foi 18 no grupo Modulen®, 9 no grupo com dieta polimérica não enriquecida com TGF- β 2 e 8 no grupo sem suplementação, com favorecimento do grupo Modulen® (p = 0,02). Mais pacientes alcançaram remissão clínica no grupo Modulen® do que nos grupos com dieta polimérica não enriquecida com TGF- β 2 e sem suplementação (p = 0,03). Somente os pacientes do grupo Modulen® apresentaram melhora do IMC (p = 0,03) e da velocidade de hemossedimentação - VHS (p = 0,01).

TRABALHO 10

Referência bibliográfica

Demetriou T, Gaward C, Kok C et al. Two-year prospective audit of use of liquid diets as "bridge" therapy for active Crohn's disease. *Gut* 2008; 57(1): A18.

Descrição do trabalho

Comparação entre terapia nutricional exclusiva, por 4 semanas, monomérica (elementar, E028) versus polimérica, rica em TGF- β 2 (Modulen®), em pacientes adultos com Doença de Crohn ativa. Todos os pacientes iniciaram, concomitantemente à terapia nutricional, imunossupressor (6-mercaptopurina ou metotrexato). A ideia central do trabalho foi utilizar a dieta enteral exclusiva inicialmente, em vez de corticoides, e fornecer algum tempo para início da ação dos imunossupressores (efeito "ponte").

Resultados

62% dos pacientes completaram as 4 semanas de terapia nutricional exclusiva. Mais pacientes sob uso de Modulen® completaram as 4 semanas de tratamento do que no caso da dieta monomérica (69% versus dieta 54%). No geral, a resposta clínica

favorável foi observada em 58% dos pacientes que utilizaram terapia nutricional exclusiva. Na análise "per protocol", todos os pacientes (100%) em uso de Modulen® apresentaram resposta clínica favorável após 4 semanas de tratamento versus 86% no grupo monomérico. Na análise "intention-to-treat", 69% dos pacientes sob uso de Modulen® apresentaram resposta clínica favorável versus 46% no grupo que recebeu dieta monomérica. Embora as diferenças não tenham alcançado nível estatisticamente significativo, os valores foram maiores no grupo Modulen®, possivelmente pela maior aderência do paciente ao tratamento. Os autores salientam a importância da terapia nutricional na abordagem de pacientes com Doença de Crohn ativa, com indicação de imunossupressores, no sentido de agir como "ponte" para a ação dos imunossupressores.

TRABALHO 11

Referência bibliográfica

Triantafyllidis JK, Stamatakis A, Gikas A et al. Beneficial effect of a polymeric feed, rich in TGF- β , on adult patients with active Crohn's disease: a pilot study. *Ann Gastroenterol* 2006; 19: 66-71.

Descrição do trabalho

Pacientes com Doença de Crohn ativa (29 adultos, 41±16 anos), com duração de doença de 6,2 ± 3,9 anos receberam Modulen® na forma de dieta exclusiva por 4 semanas, via oral (50g x 5/dia). Cerca de 60% dos pacientes vinham em uso de medicamentos sem resposta adequada (derivados salicílicos, metronidazol, azatioprina, budesonida e infliximabe). Oito pacientes apresentavam fístulas enterocutâneas.

Resultados

Após 4 semanas de dieta exclusiva com Modulen® houve melhora estatisticamente significativa em vários parâmetros, a saber: peso, IMC, prega cutânea, circunferência do braço, albumina, fibrinogênio, ácido fólico e imunoglobulina. Também houve redução da PCR (proteína C-reativa). A melhora clínica (redução de pelo menos 50 pontos no índice de atividade da Doença de Crohn - CDAI) ocorreu em 11/29 (38%) e a remissão clínica (CDAI < 150) em 9/29 (31%), dando um total de 69% de pacientes beneficiados com o tratamento. Dos 8 pacientes com fístulas enterocutâneas, 4 tiveram redução de pelo menos 50% na saída de secreção.

TRABALHO 12

Referência bibliográfica

Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 744-753.

Descrição do trabalho

Trabalho prospectivo e randomizado em que dois grupos de pacientes (crianças/adolescentes) com Doença de Crohn ativa recém-diagnosticada foram comparados: a) Grupo dieta polimérica rica em TGF- β 2 exclusiva, n = 19; b) Grupo corticoide (metilprednisolona), n = 18. Após 10 semanas de tratamento, os pacientes foram avaliados quanto à remissão clínica (PCDAI $\leq$ 10), endoscópica e histológica (redução de pelo menos 50% em ambos os escores).

Resultados

A remissão clínica após 10 semanas de tratamento foi de 79% no grupo Modulen® versus 67% no grupo corticoide (n.s.). Entretanto, a remissão endoscópica/histológica foi de 74% no grupo Modulen® versus apenas 33% no grupo corticoide (p < 0,05).

TRABALHO 13

Referência bibliográfica

Canani RB, Terrin G, Borrelli O et al. Short-and long-term therapeutic efficacy of nutrition therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis*, 2006; 38: 381-387.

Descrição do trabalho

Estudo controlado envolvendo 47 crianças e adolescentes (mediana = 12 anos) com Doença de Crohn ativa (PCDAI médio ≥ 30), recém-diagnosticadas, divididas em dois grupos: grupo corticoide ($n = 10$) e grupo terapia nutricional exclusiva ($n = 37$), dividido em dieta monomérica ou elementar ($n = 12$), dieta oligomérica ou semielementar ($n = 13$) e dieta polimérica, rica em TGF- $\beta 2$ ($n = 12$). As dietas foram oferecidas por 8 semanas e os pacientes acompanhados por até 1 ano. Foram avaliados parâmetros clínicos, endoscópicos e histológicos, além de taxa de crescimento.

Resultados

A taxa de remissão clínica após 8 semanas de tratamento foi de 86,5% nos pacientes que receberam nutrição enteral e 90% nos que receberam corticoide (n.s.). Não houve diferença entre os grupos polimérico, oligomérico e monomérico, porém, a dieta polimérica (Modulen®) pôde ser oferecida por via oral, pela melhor palatabilidade, o que não aconteceu nos grupos oligo e monomérico, que receberam as dietas por sonda nasogástrica. O escore endoscópico diminuiu mais notavelmente no grupo nutrição enteral quando comparado com o grupo corticoide. Melhora no escore endoscópico ocorreu em 70% dos casos tratados com terapia nutricional versus 40% nos tratados com corticoide ($p < 0,001$). Em cerca de 20% dos pacientes que receberam terapia nutricional houve remissão completa do ponto de vista endoscópico e histológico, que não ocorreu em nenhum paciente tratado com corticoide. O escore histológico só diminuiu de forma estatisticamente significativa no grupo sob terapia nutricional ($p < 0,001$). Os pacientes em remissão alcançada via nutrição ou via corticoide foram acompanhados por 1 ano, em uso de mesalamina de manutenção (50 - 75 mg/kg/dia). A taxa de remissão em 1 ano foi de cerca de 70% no caso da terapia nutricional e apenas 30% no grupo corticoide. A terapia nutricional foi mais eficaz que a com corticoide no sentido de promover elevação de ferro e albumina, além de crescimento.

TRABALHO 14

Referência bibliográfica

Afzal NA, Davies S, Paintin M et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci*, 2005; 50: 1471-1475.

Descrição do trabalho

Estudo prospectivo com 65 crianças e adolescentes (idade entre 8 - 17 anos) com Doença de Crohn ativa (PCDAI > 20) sobre a eficácia de dieta rica em TGF- $\beta 2$ (Modulen®) oferecida de maneira exclusiva, por via oral na maioria dos casos. Após 8 semanas os pacientes foram avaliados do ponto de vista clínico, endoscópico e histológico.

Resultados

Remissão clínica (PCDAI < 20) foi constatada em 91,7% dos casos de Doença de Crohn (DC) ileal, 82,1% nos casos com DC ileocolônica e em 50% dos casos com DC exclusiva do cólon. Em todas as formas houve redução estatisticamente significativa no índice de atividade medido pelo PCDAI ($p = 0,03$). Os escores endoscópico e histológico reduziram de forma estatisticamente significativa nos pacientes com comprometimento ileocolônico da doença.

TRABALHO 15

Referência bibliográfica

Schiffirin EJ, Yousfi ME, Faure M et al. Milk-Casein-Based diet containing TGF- β controls the inflammatory reaction in the HLA-B27 transgenic rat model. *JPEN*, 2005; 29: S141-S150.

Descrição do trabalho

Trabalho experimental em modelo de doença inflamatória intestinal (ratos transgênicos HLA-B27). Um grupo de animais recebeu dieta polimérica

rica em TGF- $\beta 2$, Modulen® (HLA-TGF) e outro recebeu dieta similar, porém, sem TGF- $\beta 2$ (HLA-C). Foram avaliados parâmetros clínicos, laboratoriais e teciduais, além de escore histológico de inflamação e taxa de proteólise muscular.

Resultados

O grupo HLA-TGF reduziu a diarreia, o escore histológico de atividade inflamatória (HLA-TGF = 2,4 versus HLA-C = 4,4; $p < 0,05$) e a expressão de IFN- γ tecidual ($p < 0,05$). Além disso, a expressão de mucina (MUC2) elevou-se na mucosa intestinal no grupo HLA-TGF. A dieta com TGF- $\beta 2$ também reduziu de forma estatisticamente significativa a quantidade de leucócitos no sangue e a resposta inflamatória (redução de orosomucoide) e normalizou a resposta catabólica muscular (proteólise).

TRABALHO 16

Referência bibliográfica

Ramirez S, Moreau J, Hebuterne X et al. Tolerance, prescription and efficacy of the oral specific polymeric diet in adult patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005; 128 (2): A-586.

Descrição do trabalho

Trabalho multicêntrico Europeu sobre a eficácia de dieta polimérica rica em TGF- $\beta 2$ (Modulen®) em pacientes adultos com Doença de Crohn (ativa $n = 45$; forma crônica subaguda = 21; surto agudo grave = 11; desnutrição = 11; miscelânea = 2). Corticod dependência, corticorresistência e refratariedade aos imunossupressores eram comuns ($> 50\%$ dos casos). Oferta da dieta por via oral em 98% dos casos e como dieta exclusiva em 75% destes pacientes. Média de consumo da dieta foi de 32 dias; quantidade média de dieta ingerida foi de 1,8 L/dia no grupo exclusivo e 1,4 L/dia no grupo não exclusivo.

Resultados

Remissão clínica (CDAI < 150) foi observada em 51% dos pacientes, particularmente no grupo com surto agudo grave da doença. Houve elevação de albumina e redução da PCR. A tolerância foi boa, principalmente no grupo não exclusivo.

TRABALHO 17

Referência bibliográfica

Jones S, Shannon H, Srivastava E et al. A novel approach to a patient with Crohn's disease and a high stoma output: a missed opportunity? *Scan J Gastroenterol*, 2004; 39: 398-400.

Descrição do trabalho

Relato de caso de paciente com Doença de Crohn ativa, com alto débito de secreção por colostomia, dependente de corticoide, intolerante à azatioprina e sem resposta ao biológico (infliximabe). Paciente foi tratada exclusivamente com dieta polimérica rica em TGF- $\beta 2$ (Modulen®), 2.000 kcal/dia, 72 g de proteína, por 3 semanas e como medida suplementar até o 40º dia. Foram avaliadas evolução clínica e laboratorial, além do débito pela colostomia.

Resultados

O débito pela colostomia que era de cerca de 2.500 mL/dia baixou para 1.100 mL/dia no 4º dia de terapia nutricional e para 300 mL no 34º dia de internação. A analgesia com opioides não foi mais necessária após a dieta enteral. O corticoide foi retirado no 17º dia de tratamento. A albumina sérica elevou-se. Cinco meses após a internação, a paciente permanecia assintomática e com débito pela colostomia de cerca de 300 mL/dia. Os autores salientaram a importância da terapia nutricional em casos de Doença de Crohn ativa, refratária e a boa tolerância do Modulen®.

TRABALHO 18

Referência bibliográfica

Oz HS, Ray M, Chen TS et al. Efficacy of a Transforming Growth Factor $\beta 2$ containing nutritional support formula in a murine model of inflammatory bowel disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 220-226.

Descrição do trabalho

Trabalho experimental em modelo de doença inflamatória intestinal (camundongos "knock-out" para IL-10). Grupo A de animais receberam dieta polimérica rica em TGF- $\beta 2$ (Modulen®) por 8 semanas versus Grupo B com dieta polimérica sem TGF- $\beta 2$. Foram avaliados: peso, hematócrito, concentração sérica de TNF- α , desenvolvimento de diarreia/prolapso retal, escore histológico de inflamação e amiloide sérico A (ASA; mede atividade inflamatória).

Resultados

Os resultados foram estatisticamente superiores no grupo A (Modulen®). Os animais no grupo A ganharam mais peso ($p = 0,01$), não desenvolveram diarreia/prolapso retal (Grupo A = 0 versus grupo B = 44%).

O hematócrito foi maior no grupo A ($p = 0,002$) e o nível sérico de TNF- α foi menor no grupo A ($p = 0,03$). O escore histológico de atividade inflamatória foi 2,1 no grupo A versus 3,2 no grupo B ($p = 0,04$). ASA foi quase 4 vezes maior no grupo B ($p = 0,003$).

TRABALHO 19

Referência bibliográfica

Fell JME, Paintin M, Arnaud-Battandier F et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000; 14: 281-289.

Descrição do trabalho

Crianças e adolescentes ($n = 29$, mediana = 13,6 anos) portadoras de Doença de Crohn moderada/grave (PCDAI > 30) foram tratadas exclusivamente com terapia nutricional oral à base de dieta polimérica rica em TGF- $\beta 2$ (Modulen®) por 8 semanas. Foram avaliadas: taxa de remissão clínica, endoscópica, histológica, melhora nutricional e provas de atividade inflamatória (VHS, PCR), além de quantificação de citocinas no sangue e no tecido.

Resultados

79% dos pacientes alcançaram remissão clínica (PCDAI ≤ 10); houve ganho de peso e aumento do IMC ($p < 0,001$); houve redução na VHS e PCR pós-tratamento ($p < 0,001$) além do TNF- α sérico ($p < 0,05$); melhora endoscópica foi observada em cerca de 70% no íleo terminal e 50% no cólon; remissão endoscópica foi identificada em cerca de 40% no íleo e 30% no cólon; melhora histológica em 65% no íleo terminal e 50% no cólon; remissão histológica em 40% no íleo terminal e 10% no cólon. A resposta ao tratamento foi acompanhada de redução nos níveis teciduais intestinais de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IFN- γ , IL-8) e elevação de TGF- β (ação anti-inflamatória e reparadora).

TRABALHO 20

Referência bibliográfica

Beattie RM, Schiffirin EJ, Donnet-Hughes A et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994; 8: 609-615.

Descrição do trabalho

Trata-se do primeiro trabalho com dieta polimérica, rica em TGF- $\beta 2$ (Modulen®). O trabalho envolveu sete crianças com Doença de Crohn ativa. A dieta foi oferecida por via oral, de forma exclusiva, por 8 semanas. Foram analisados aspectos clínicos, laboratoriais e histológicos.

Resultados

Todas as crianças apresentaram redução no índice de atividade pediátrico (PCDAI). Proteína-C-reativa normalizou e albumina aumentou. Houve ganho de peso. Biópsias ileais após 8 semanas de tratamento revelaram redução do processo inflamatório em 6 das 7 crianças, com remissão completa em dois pacientes.

Modulen

- **100% CASEINATO DE POTÁSSIO**
- PROTEÍNA DE ALTO VALOR BIOLÓGICO³²
- **26% TCM - FONTE RÁPIDA DE ENERGIA**
- FACILITANDO A ABSORÇÃO^{33,34}
- **AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA** ^{35,36}
- CITOCINA TGF- β 2
- **ZERO LACTOSE E NÃO CONTÉM GLÚTEN**

AUXILIA NA DIMINUIÇÃO DA INFLAMAÇÃO E AUMENTA A NUTRIÇÃO



NÃO CONTÉM GLÚTEN

Referências bibliográficas: 1. Donnet-Hughes A, Schiffrin EJ, Huggett AC. Expression of MHC antigens by intestinal epithelial cells. Effect of transforming growth factor-beta 2 (TGF- β 2). Clin Exp Immunol, 1995; 99:240-244. 2. Fell JME, Paintin M, Arnaud-Battandier F et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's Disease. Aliment Pharmacol Ther, 2000; 14:281-9. 3. Han PD, Burke A, Baldassano RN et al. Nutrition and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, 1999; 28:423-443. 4. Tárrago CP, Maestu AP, de la Torre AM. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr Hosp, 2008; 23:417-427. 5. ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN, 2002; 26(1):1S-138S. 6. Canani RB, Terrin G, Borrelli O et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. Dig Liver Dis, 2006; 38:381-7. 7. Seidman E, Leleiko N, Ament M et al. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1991; 12:424-438. 8. Lochs, H et al. Espen Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clinical nutrition, 2006; 25:260-274. 9. Consensus Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease. Arq Gastroenterol, 2010; 47(3):313-325. 10. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM et al. Metaanalysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology, 1995; 108:1056-1067. 11. Fernández Banares F, Cabré E, Esteve-Comas M et al. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. JPEN, 1995; 19:356-364. 12. Messori A, Trallori G, D'Albasio G et al. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis. Scand J Gastroenterol, 1996; 31:267-272. 13. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutrition therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systemic Reviews, 2007; issue 1. Art. No.: CD000542. DOI: 10.1002/14651858. CD 000542. pub 2. 14. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000; 31:8-15. 15. El-Matary W. Enteral nutrition as a primary therapy of Crohn's disease: the pediatric perspective. Nutr Clin Pract, 2009; 24:91-97. 16. Gassull MA. Can nutritional therapy replace pharmacologic therapy in pediatric Crohn's disease? Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2009; 6:80-81. 17. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006; 4:744-53. 18. Yamamoto T, Nishigaki M, Umegae S et al. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010; 22:1-8. 19. Afzal NA, Davies S, Paintin M et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. Dig Dis Sci, 2005; 50:1471-1475. 20. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 711, de 17 de dezembro de 2010 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Crohn. 21. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, Associação Brasileira de Nutrologia. Terapia Nutricional na Doença de Crohn. In: Projeto Diretrizes, volume IX [coordenação do Projeto Fabio Biscegli Jatene, Wanderley Marques Brando]. São Paulo: Associação Médica Brasileira, Brasília, DF. Conselho Federal de Medicina, 2011. p.87-98. 22. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with Transforming Growth Factor - Beta 2 for children with Crohn's disease. IMAJ, 2008; 10:503-507. 23. Schiffrin EJ, Yousfi ME, Faure M et al. Milk-Casein-Based diet containing TGF- β 2 controls the inflammatory reaction in the HLA-B27 transgenic rat model. JPEN, 2005; 29:S141-S150. 24. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. Aliment Pharmacol Ther, 2011; 33:1332-1339. 25. Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA et al. Serial fecal calprotectin changes in children with Crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition. Associations with disease activity, treatment response, and prediction of a clinical relapse. J Clin Gastroenterol, 2011; 45:234-239. 26. Werksletter KJ, Schatz SB, Alberer M et al. Influence of exclusive enteral nutrition therapy on bone density and geometry in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011; 52(1):E212. 27. Demetriou T, Gaward C, Kok C et al. Two-year prospective audit of use of liquid diets as "bridge" therapy for active Crohn's disease. Gut, 2008; 57(Suppl 1):A18. 28. Ramirez S, Moreau J, Hebuterne X et al. Tolerance, prescription and efficacy of a oral specific polymeric diet in adult patients with Crohn's disease. Gastroenterology, 2005; 128(2):A-586. 29. Jones S, Shannon H, Srivastava E et al. A novel approach to a patient with Crohn's disease and a high stoma output: a missed opportunity? Scan J Gastroenterol, 2004; 39:398-400. 30. Oz HS, Ray M, Chen TS et al. Efficacy of a Transforming Growth Factor β 2 containing nutritional support formula in a murine model of inflammatory bowel disease. J Am Coll Nutr, 2004; 23:220-226. 31. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 1994; 8:609-615. 32. World Health Organization (WHO). Protein Quality Evaluation, Report of the joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome: FAO Food and Nutrition paper n°51, 1988. 33. Nasaka N, Kasai M, Nakamura M et al. Effects of dietary medium-chain triacylglycerols on serum lipoprotein and biochemical parameters in health men. Biosci Biotechnol Biochem, 2002; 66(8):1713-8. 34. Babayan VK. Medium Chain Triglycerides and structured lipid. Lipids, 1978; 22:417-20. 35. Oz HS, Ray M, Chen TS et al. Efficacy of a transforming growth factor β 2 containing nutritional support formula in a murine model of inflammatory bowel disease. J Am Coll Nutr, 2004; 23(3):220-6. 36. Donnet-Hughes A, Schiffrin EJ, Huggett AC. Expression of MHC antigens by intestinal epithelial cells. Effect of transforming growth factor-beta 2 (TGF- β 2). Clin Exp Immunol, 1995; 99:240-244.



Onde comprar:
www.nutricaoatevoce.com.br