



Papel da nutrição na patogênese da Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Nutr. Maria Izabel Lamounier de Vasconcelos

Nutricionista da ABCD

Mestre em Nutrição Experimental pela USP

Especialista em Nutrição Clínica





Nutr. Maria Izabel Lamounier de Vasconcelos

Nutricionista da ABCD
Mestre em Nutrição Experimental pela USP
Especialista em Nutrição Clínica

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) encontra-se incluída no grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII) imunomediadas, com sua evolução heterogênea e imprevisível. Entre os diferentes fatores envolvidos e considerados etiopatogênicos, que interagem para o estabelecimento e manutenção do processo inflamatório – predisposição genética, imunológicos e ambientais, reconhece-se a importância da participação de componentes da microbiota intestinal, representados por bactérias, fungos e vírus, na resposta imunoinflamatória aberrante do intestino desses doentes a antígenos luminais¹. Certas observações, na prática clínica e experimental, já permitiam essa hipótese:

- 1. A inflamação predomina no íleo e cólon, áreas de maior concentração da microbiota.
- 2. Boa resposta ao tratamento da atividade inflamatória com moduladores da microbiota, como antimicrobianos ou dieta enteral exclusiva, situações que modificam, durante sua utilização, a composição bacteriana intestinal.
- 3. Em modelos animais, a ausência de germes impede o desenvolvimento da colite.
- 4. Melhora da inflamação nos segmentos intestinais temporariamente excluídos do contato com microrganismos, para seu reaparecimento quando da restauração do trânsito fecal, o que acontece no fechamento de ostomias e nas bolsites, após as anastomoses ileoanais.

Isso fez crescer a opinião de que as bactérias comensais da microbiota do intestino pudessem ter um papel importante na etiopatogenia das DII, particularmente em condições que favorecessem sua virulência.

Evidências demonstram que o desbalanço estrutural e funcional da microbiota do intestino (disbiose), com decréscimo de organismos com poder anti-inflamatório e proliferação daqueles com características pró-inflamatórias, mais do que a ação de um patógeno específico, está associado com uma resposta imunológica desregulada, fato que ocorre nas DII. Essa alteração da composição bacteriana já é identificada nos doentes recém-diagnosticados, o que faz supor ser um evento precoce, logo após a instalação da inflamação. Apesar desse reconhecimento, permanece em discussão se a disbiose é causa ou consequência do processo inflamatório².

O entendimento básico de como e por que a DII se desenvolve tem sido foco de muitas pesquisas nas últimas décadas, especialmente devido à complexidade e à natureza multifatorial dessa condição. Estudos genéticos têm identificado defeitos na imunidade inata da DC e alteração na função de barreira na Colite Ulcerativa (CU) como algumas das principais chaves na susceptibilidade da doença³. DC e CU são caracterizadas pela presença de bactérias associadas à mucosa que difere dos indivíduos saudáveis, sendo que tais bactérias em sua maioria não residem no epitélio da mucosa. Em ambas situações clínicas parece envolver a translocação bacteriana através do epitélio. Assim, prejuízo na função de barreira, defeito na imunidade inata, mudanças na composição da microbiota, presença de bactérias associadas à mucosa e translocação bacteriana têm sido descritas na DII. A disbiose é mais predominante na DC. A predominância é de Proteobacteria, especificamente *Escherichia coli*. Pacientes com CU parece ter diminuída a habilidade de produzir os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) mesmo com uma oferta abundante de substratos, sugerindo que a disfunção metabólica da microbiota tem um papel importante na CU³.

A dieta é uma das principais chaves da microbiota intestinal, impactando na composição de microbiota, função, barreira e imunidade dos indivíduos. A associação estatística entre fatores dietéticos específicos e doença não necessariamente implica na causa. Em um complexo de diversas doenças em que a dieta é o gatilho, pode ser difícil desvendar o papel individual da dieta como fator de risco, uma vez que o padrão alimentar frequentemente envolve exposição a grupos de alimentos. Em adição, é provável que certos ingredientes alimentares se agrupem devido ao processamento industrial de alimentos. Como exemplo, exposição à gordura provavelmente está associada com emulsificante, carnes processadas com conservantes, laticínios com espessantes e emulsificantes³.

A dieta ocidental é caracterizada por alterações na quantidade de exposição a ingredientes alimentares, como alto teor de gordura, alto teor de açúcar, alto teor de trigo e grande exposição de laticínios, associados à baixa exposição de fibras e grande exposição de vários aditivos alimentares.

Na tabela 1 aparecem os componentes alimentares que afetam potencialmente a microbiota na DII.

Tabela 1: Fatores alimentares que afetam a microbiota na DII		
COMPONENTE ALIMENTAR	REFERÊNCIA	EFEITO
COMPONENTES NATURAIS		
Alto teor de gordura + alto teor de açúcar	Martinez-Medina. Gut, 2014	• Colonização AIEC • Baixa diversidade • Disbiose • Alto grau de abscessos nas criptas
Alto teor de gordura + alto teor de açúcar	Agus. Sci Rep, 2016	• Disbiose na mucosa intestinal • Diminuição na produção de butirato • Redução na expressão do receptor GPR43 do butirato • Supercrescimento de <i>Escherichia coli</i> • Redução significativa das concentrações de AGCC
Alto teor de gordura vs alto teor de açúcar	Lai. Environ Pollut, 2016	• Alto teor de gordura, mas não alto teor de açúcar, induz à disbiose caracterizada pelo aumento de Proteobacteria e à redução de Firmicutes e Clostridia • Indução do crescimento da família Helicobacteraceae
Gordura saturada do leite	Devkota. Nature, 2012	• Promove a expansão do patobionte redutor de sulfito, <i>Bilophila wadsworthia</i> • Induz resposta imune pró-inflamatória Th1 • Aumenta incidência de colite • Baixa diversidade • Disbiose
Dieta com alto teor de fibras	Silveira. Eur J Nutr, 2017	• Dieta com alto teor de fibra protege contra colite aguda
Fibra	James. Gut, 2015	• Dieta com alto teor de fibra não aumenta produção de AGCC em pacientes com CU
Dieta onívora vs vegetariana	David. Nature, 2014	• Dieta onívora aumenta a abundância de microrganismo bile-tolerante e diminui os níveis de Firmicutes
Álcool	Forsyth. Alcohol Clin Exp Res, 2017	• Diminuição relação butirato/AGCC total nas fezes
ADITIVOS ALIMENTARES		
Carboximetilcelulose (E466) e polisorbato-80 (E433)	Chassaing. Nature, 2015 Chassaing. Gut, 2017	• Aumento de bactéria associada à mucosa • Aumento da expressão Flagelina • Composição da espécie P-80 alterada
Carboximetilcelulose (E466)	Swidsinski. Inflamm Bowel Dis, 2009	• Crescimento bacteriano • Distensão dos espaços entre as vilosidades, com bactérias preenchendo esses espaços • Aderência de bactérias na mucosa • Migração de bactérias para a porção inferior das criptas de Lieberkuhn
Polisorbato-80 (E433) (como potencializador dos componentes naturais)	Roberts. Gut, 2010	• Aumento da translocação de <i>E.coli</i> através das células M
Maltodextrina	Nickerson. Plos One, 2012 Nickerson. Gut Microbes, 2015	• Formação de biofilme pela AIEC • Aumento da adesão de <i>E.coli</i> independente do receptor celular CEACAM6
Carragenanas (E407)	Munyaka. Front Microbiol, 2016	• Diminuição da riqueza das espécies bacterianas • Composição da comunidade bacteriana alterada • Disbiose bacteriana

AIEC: *E. coli* invasiva aderente/AGCC: ácido graxo de cadeia curta/Th1: T helper 1

DIETA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

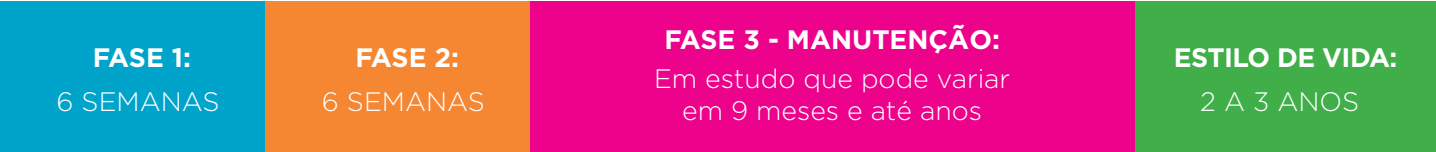
Estudos pediátricos recentes têm demonstrado e confirmado que a Nutrição Enteral Exclusiva (NEE) pode induzir a remissão em 60 a 86% dos casos de DC com atividade leve a moderada, devido à diminuição significativa de marcadores inflamatórios, tais como taxa de sedimentação de eritrócitos, proteína C reativa e calprotectina fecal⁴.

A recomendação da terapia para indução da remissão envolve um período de 6 a 12 semanas, o que torna difícil a execução.

Boneh e cols pressupõem que o efeito primário da dieta é a exclusão de componentes alimentares que podem causar a disbiose, alterar a imunidade inata ou afetar a função de barreira, camada da mucosa ou a permeabilidade intestinal. Assim, o grupo propôs uma dieta especializada baseada nesses princípios, denominada “Dieta de Exclusão para Doença de Crohn” (DEDC), associada a uma fórmula líquida para induzir à remissão e à cicatrização da mucosa⁵.

A dieta limita ou elimina gordura animal, carne vermelha, glúten, maltodextrina, goma xantana, emulsificantes, sulfitos e certos monossacarídeos. Por outro lado, envolve o consumo obrigatório de alguns alimentos, como algumas frutas, fonte de amido resistente e fonte específica de proteína animal diariamente por 12 semanas, além de outros alimentos permitidos⁵.

O protocolo proposto pelo grupo foi o seguinte:



Fase 1: Dieta de Exclusão (50% das necessidades calóricas) + dieta polimérica específica.

Fase 2: Dieta de Exclusão (75% das necessidades calóricas) + dieta polimérica específica + maior exposição a frutas e vegetais e reintrodução de alguns alimentos restritos.

Fase 3 - Manutenção: Dieta de Exclusão (75% das necessidades calóricas) + dieta polimérica específica (25% das necessidades calóricas) + além dos alimentos reintroduzidos, incluir uma refeição livre com sobremesa.

Estilo de vida: sem regime específico, só as restrições individuais.

A primeira fase dura 6 semanas para indução e remissão, sendo uma fase mais restritiva. Associada aos alimentos obrigatórios e permitidos, acrescenta a Nutrição Enteral Parcial (NEP), sendo 50% das necessidades energéticas diárias com dieta polimérica específica (Modulen[®])^{5,6}.

A segunda fase dura 6 semanas para manutenção da remissão. Associada aos alimentos obrigatórios e permitidos, acrescenta a Nutrição Enteral Parcial (NEP), sendo 25% das necessidades energéticas diárias com dieta polimérica específica (Modulen[®])^{5,6}.

Com o intuito de verificar o resultado do protocolo acima, Levine e cols compararam o tratamento com Nutrição Enteral Exclusiva (NEE), com Dieta de Exclusão para Doença de Crohn (DEDC), em que a dieta alimentar foi desenhada para reduzir a exposição aos componentes alimentares que resultam em efeitos adversos para a microbiota e na barreira intestinal, associada à Nutrição Enteral Parcial (NEP). O estudo prospectivo randomizado teve como objetivo comparar a tolerabilidade e a eficácia da DEDC com NEP para induzir à remissão livre de corticoterapia. O estudo foi realizado por 12 semanas, em crianças com doença de Crohn de atividade leve ou moderada⁷.

A Dieta de Exclusão para Doença de Crohn (DEDC) foi desenhada para reduzir a exposição de componentes alimentares, hipótese de afetar negativamente a microbiota intestinal (disbiose), barreira intestinal e imunidade intestinal⁷.

As crianças foram divididas em 2 grupos. Um grupo recebeu DEDC associada a 50% das necessidades calóricas com dieta Modulen[®] (Nestlé) por 6 semanas (Fase 1) seguida por DEDC com 25% de NEP da semana 7 a 12 (Fase 2) (n = 40, grupo 1) e o grupo 2 recebeu NEE por 6 semanas seguida por dieta livre e 25% NEP da semana 7 a 12 (n = 38, grupo 2)⁷ (Anexo 01).

Anexo 01

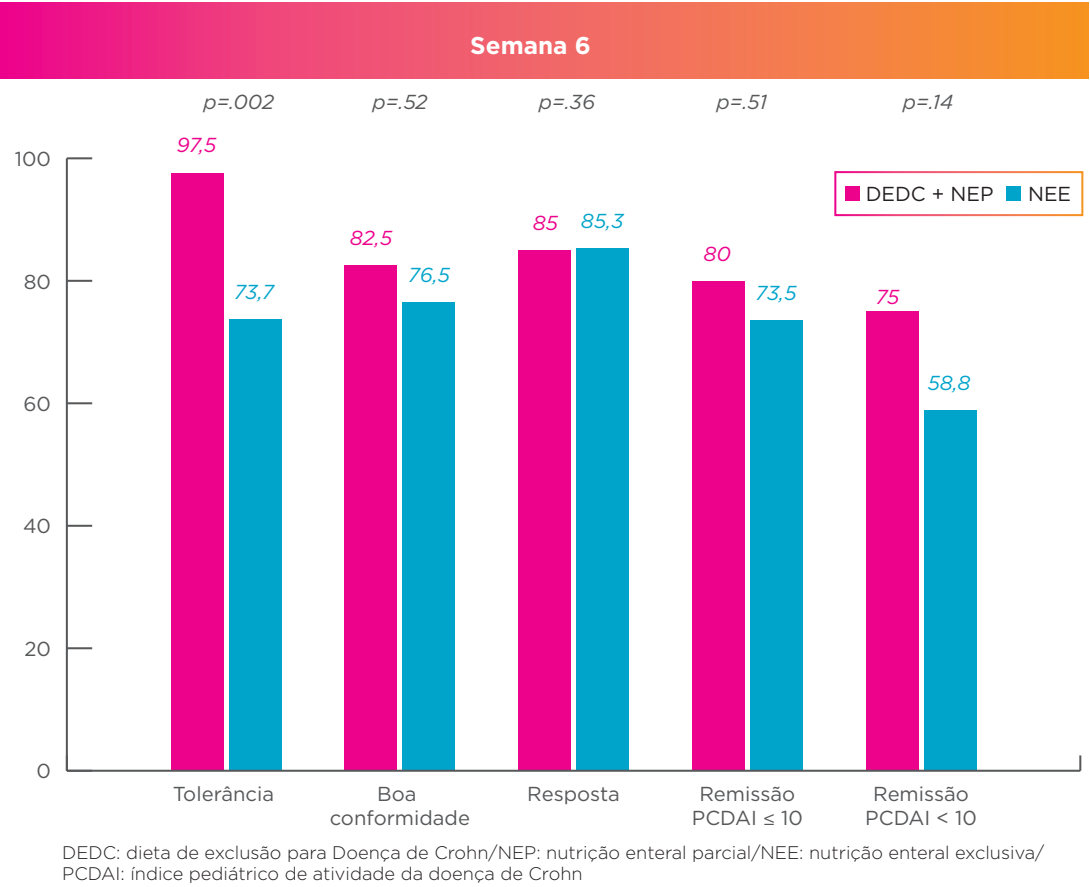


Sem. = semana
NEP: nutrição enteral parcial
NEE: nutrição enteral exclusiva
PGA: avaliação global do médico
PCDAI: Índice pediátrico de atividade da doença de Crohn
*Modulen[®] será dado oralmente
Adaptado de Levine et al, 2019.

Os pacientes foram avaliados e realizaram exames laboratoriais antes do início da dieta e nas semanas 3, 6 e 12; foi realizado sequenciamento genético 16S rRNA nas fezes. Tolerância à dieta foram os resultados iniciais. Intenção de induzir a remissão na semana 6 (índice de atividade da DC pediátrica abaixo de 10 pontos - PCDAI) e a manutenção da remissão livres de corticoterapia na semana 12 foram os resultados complementares⁷.

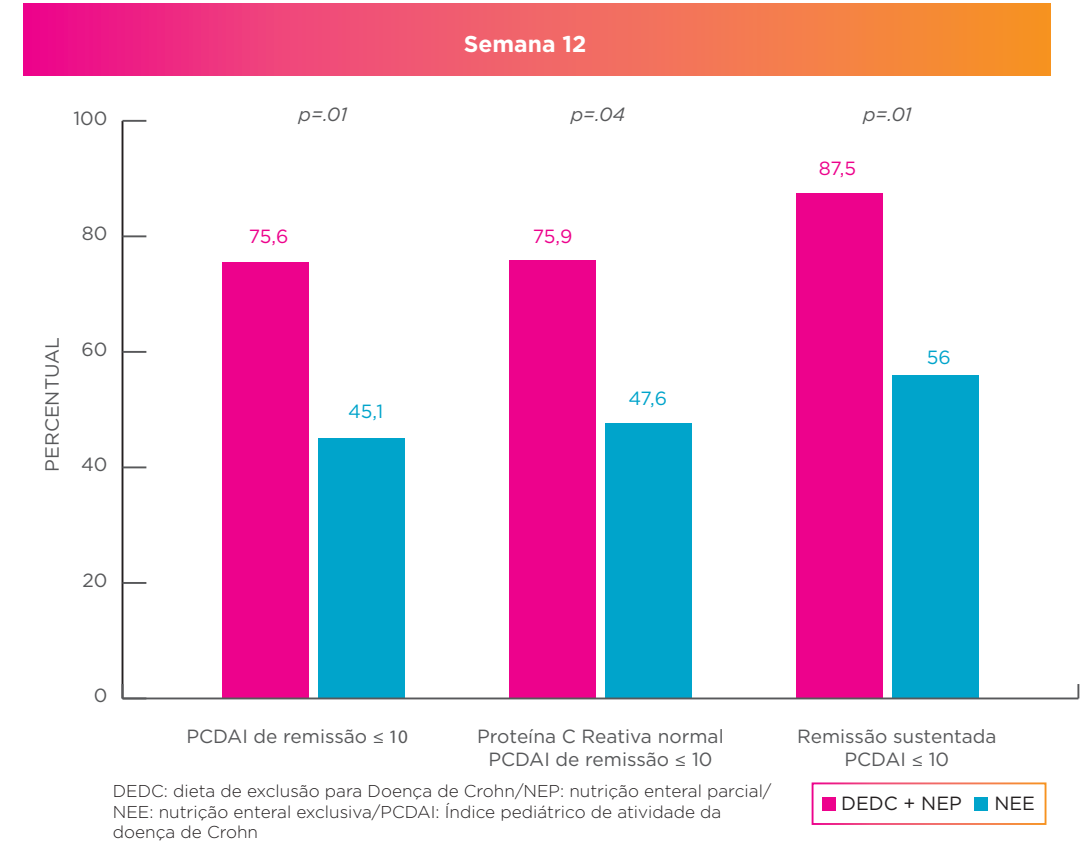
O estudo apresentou os seguintes resultados: 4 pacientes foram excluídos do estudo por apresentar intolerância à dieta nas 48 horas iniciais, 74 pacientes (média idade = 14,2 3 2,7 anos) foram incluídos para análise de remissão. A associação de DEDC e NEP foi bem tolerada por 39 crianças (97,5%) e a NEE foi bem tolerada por 28 crianças (73,7%) (p=0,002; probabilidade para tolerância da DEDC e NEP 13,92; intervalo de confiança [IC] 95% 1,68-115,14) (Anexo 02).

Anexo 02

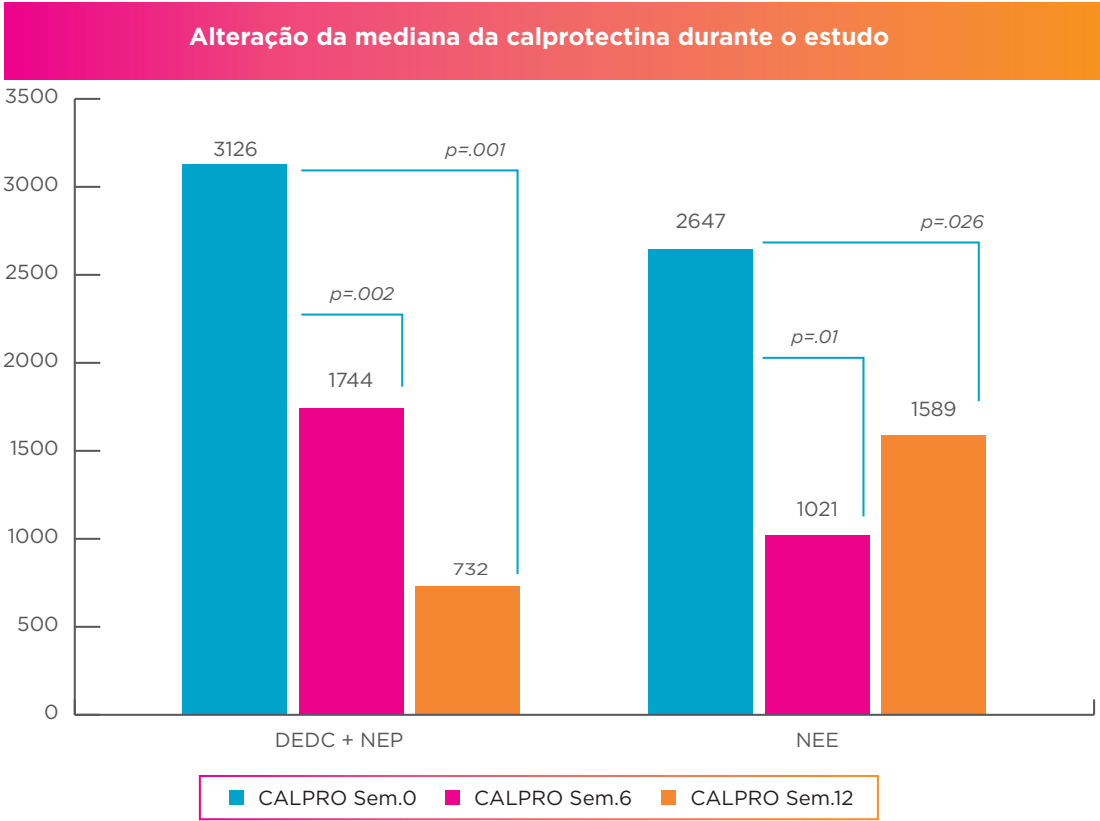


Na semana 6, 30 (75%) das 40 crianças que receberam DEDC com NEP estavam em remissão, livres de corticoterapia, contra 20 (58,8%) das 34 crianças que receberam NEE (p=0,38). Na semana 12, 28 (75,6%) das 37 crianças que receberam DEDC com NEP estavam em remissão livres de corticoterapia comparadas com 14 (45,1%) das 31 crianças que receberam NEE (p=0,01; probabilidade para tolerância da DEDC e NEP 3,77; IC 1,34-10,59) (Anexo 03).

Anexo 03



As crianças que receberam a DEDC com NEP entraram em remissão livre de corticoterapia com redução da inflamação (baseada no nível sérico da proteína C-reativa e calprotectina fecal (Anexo 04) e Proteobacteria fecal⁷.



Os autores concluíram que a DEDC com NEP foi melhor tolerada que a NEE pelas crianças com doença de Crohn de leve a moderada. Ambas as dietas foram efetivas em induzir à remissão na semana 6. A combinação da DEDC com NEP induziu uma remissão sustentada em uma maior proporção significativa de pacientes do que a NEE e resultou em mudanças na microbiota intestinal associada com a remissão⁷.

Assim, conclui-se que:

1. A dieta de exclusão induziu à remissão na doença leve a moderada;
2. Dieta reduziu a inflamação;
3. Reexposição à dieta aumenta a inflamação e reduz a remissão sustentada;
4. Os fatores nutricionais levam à inflamação na doença de Crohn e a redução desses fatores pode reduzir a inflamação;
5. A inflamação é induzida pela disbiose com aumento de Proteobacteria; a remissão ocorre por um declínio da Proteobacteria e com aumento de Firmicutes;
6. A perda da remissão ocorre com retorno rápido da disbiose após a exposição aos alimentos;
7. A Dieta de Exclusão associada ao Modulen® por 12 semanas pode ser uma terapia de primeira linha para doença de Crohn ativa de leve a moderada.

Referências

1. Eck A, de Groot EFJ, de Meij TGJ et al. Robust microbiota-diagnostics for inflammatory bowel disease. J Clin Microbiol 2017; 55(6): 1720-32. 2. Fritsch J, Abreu MT. The microbiota and the immune response: what is the chicken and what is the egg? Gastrointest Endosc Clin N Am 2019; 29(3):381-3. 3. Levine A, Boneh RS, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. Gut. 2018; 67:1726-1738. 4. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, et al. Comparative effectiveness of nutritional and biological therapy in north children with active Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2015; 21:1786-93. 5. Boneh RS, Shabat CS, Levine A, et al. Dietary Therapy with the Crohn's disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. J Crohn Colitis 2017; 1205-1212. 6. Boneh RS, Pfeffer-Gik T, Levine A, 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; 1353-1360. 7. Levine A, Wkne E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial.Gastroenterology. 2019; 157:440-450.



Reduz a inflamação e recupera o estado nutricional

- **100% caseinato de potássio**
Proteína de alto valor biológico¹
- **26% TCM**
Fonte rápida de energia, facilitando a absorção^{2,3}
- **TGF-β2:** citocina anti-inflamatória com ação reparadora sobre a mucosa intestinal^{4,5}
- **Zero lactose e não contém glúten**



Nutrição
até Você

Onde comprar:

www.nutricaoatevoce.com.br

Nota importante: o tratamento do paciente envolve tanto o acompanhamento nutricional quanto um conjunto de procedimentos terapêuticos que fazem parte da avaliação de uma equipe multidisciplinar.

Referências

1. Who: Protein Quality Evaluation, Report of the joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome: FAO Food and Nutrition paper nº 54, 1989.
2. Nosaka N, et al. Effects of dietary medium-chain triacylglycerols on serum lipoproteins and biochemical parameters in healthy men. Biosci Biotechnol Biochem. 2002; 66(8):1713-8.
3. Babayan VK. Medium chain Triglycerides and structured lipids. Lipids, 1978;22:417-420.
4. Oz HS, et al. Efficacy of a TGF-β2 Containing Nutritional Support Formula in a Murine Model of IBD. J Amer Coll Nutri. 2004;23:220-226.
5. Donnet-Hughes A, et al. Expression of MHC antigens by intestinal epithelial cells. Effect of transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta 2). Clin Exp Immunol. 1995 Feb;99(2):240-4.

09005311

Para mais informações, acesse: www.avantenestle.com.br
Serviço de atendimento ao profissional de saúde **0800-7702461**
Para solucionar dúvidas, entre em contato com seu representante

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde. Proibida a distribuição aos consumidores.

