



COBERTURA NO 6º WCPGHAN 2021: SIMPÓSIO - NOVOS AVANÇOS NO MANEJO NUTRICIONAL DA DOENÇA DE CROHN EM PEDIATRIA



Dra. Adriana Nogueira da Silva Catapani

Mestre em pediatria e Membro da Comissão de Gastropediatria do GEDIIB, Grupo de Estudos em Doença Inflamatórias Intestinais do Brasil.

Introdução:

O simpósio foi presidido pelo Prof. Paolo Lionetti e tratou sobre as novas estratégias nutricionais para controlar a Doença de Chron (DC), sendo dividido em duas apresentações. Confira o Highlight das duas partes e ao final do material traremos o vídeo na íntegra e o material escrito pelos palestrantes para que possa aprofundar seus estudos.

PARTE 1:

Terapia Nutricional para DC Pediátrica na era dos biológicos

Prof. Frank M. Rümmele da Universidade de Paris e Hospital Necker Enfants Malades – Paris - França

O Prof. Rümmele comentou sobre a importância da nutrição enteral para o tratamento da DC e apresentou o resultado do primeiro ensaio clínico randomizado, mostrando a eficácia da nutrição enteral cíclica exclusiva (NEE) para a manutenção da remissão e cicatrização da mucosa.



Iniciou sua apresentação com a história natural da DC¹ que resumidamente mostra o pico de inflamação da mucosa intestinal e de sintomas clínicos por época do diagnóstico, que com o passar do tempo evolui para dano na mucosa, levando à doença descontrolada com potenciais estenoses, abscessos ou fístulas, ocasionando cirurgias.

Comentou que o objetivo da terapia é intervir nesta evolução, bloqueando esse processo e controlando a inflamação. Como sabemos, temos a "janela da oportunidade" para ser usada o mais precocemente e controlar o dano ao intestino e sua disfunção.

Estudo de Jeuring SFG et al.² comprovou o efeito da introdução do biológico, antiTNF, em 1.162 adultos com DC, com diminuição das taxas de hospitalização e de ressecções cirúrgicas, nos períodos de 1991 a 1998 (época sem biológicos); de 1999 a 2005 (quando iniciou uso de antiTNF) e de 2006 a 2011 (fase consagrada do uso do antiTNF).

Resultados mostraram a queda das taxas de:



Hospitalização de 66% para **47%** e de cirurgias de 43% para **17%**, da fase 1 para a 3, respectivamente.

Com isso, o Prof. Rümmele concluiu que realmente os algoritmos de tratamentos com o uso de antiTNF são eficazes.

O novo algoritmo de tratamento da DC pediátrica do Guideline ECCO/ ESPGHAN³ mostra o antiTNF como centro do tratamento na maioria das situações e de uso precoce em pacientes com risco potencial de pior evolução, como a doença perianal e com falha da terapia de indução com corticoide ou nutrição enteral exclusiva (NEE).

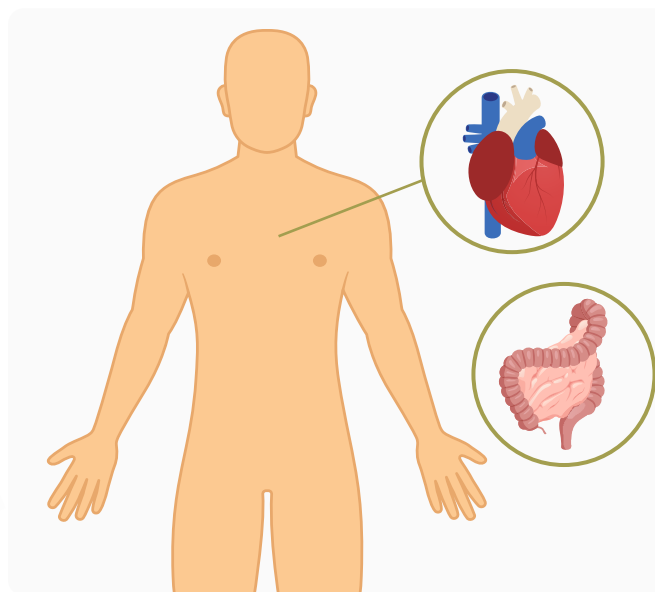


Referiu que biológicos também apresentam problemas, tais como:

1. Não respondedores primários. Apesar das crianças responderem melhor que os adultos aos antiTNFs, 7% não responderam.
2. Não respondedores secundários, ou seja, tiveram perda de resposta com o tempo. O professor cita o trabalho de Hyams⁴, com 128 crianças com DC, onde houve perda de resposta de 93% para 67% em 42 meses, ou seja, perda de resposta em torno de 1/3 em 2 anos de tratamento.
3. Imunogenicidade.
4. Efeitos adversos e potencial toxicidade da droga, como risco de intoxicação, reações, problemas de pele e infecções, mas o mais preocupante, o risco de desenvolver um câncer.

A coorte de Lemaitre⁵ com 189.289 pacientes com DII, comparou ao longo do tempo, o risco cumulativo de linfoma em 4 grupos: expostos à terapia combinada antiTNF + tiopurina, expostos à monoterapia com antiTNF, expostos somente a tiopurinas e os que não receberam nem tiopurinas nem antiTNF. No resultado foi verificado um risco maior no grupo com terapia combinada e pouco aumentado nos grupos antiTNF e tiopurina em monoterapia.

Citou o guideline ECCO/ESPGHAN 2020, no qual foram fixados os objetivos do tratamento da DC pediátrica:³



1. Aliviar os sintomas, com terapia precoce com biológicos ou imunossupressores, levando à cicatrização da mucosa e remissão clínica, sem evolução para complicações.
2. Otimizar o crescimento e densidade mineral óssea, controlando a inflamação.
3. Levar à melhora da qualidade de vida.
4. Minimizar a toxicidade das drogas.

Após esta explanação sobre a eficácia dos biológicos perguntou: "Existe um lugar para uma estratégia alternativa de tratamento?" Sim, a terapia nutricional.

São conhecidos de longo tempo os excelentes resultados da nutrição enteral exclusiva (NEE), recomendada nos guidelines ECCO/ESPGHAN 2014, como terapia de primeira linha na indução de remissão de crianças com DC luminal ativa - 96% de concordância e, que a nutrição enteral parcial (NEP) não é recomendada para indução de remissão - 100% de concordância.

O Consenso ECCO/ESPGHAN de 2020³ – JCC, cita que a terapia de indução para DC luminal é a NEE.

Por que esta recomendação?

Estudos demonstraram a cicatrização total da mucosa em 2 meses após o uso da NEE e azatioprina⁶, além de ensaio clínico francês Modulen® RTC⁷, comparando a NEE com Modulen® e com esteroide como terapia de indução na DC. Modulen® demonstrou ser mais eficaz que o corticoide, com queda nos índices de atividade clínica de $0,1 \pm 0,4$ e $1,8 \pm 2,2$, $p < 0,05$, respectivamente e, de atividade endoscópica, cicatrização da mucosa, CDEIS de 8/9 (89%) e 1/6 (17%), $p < 0,05$, respectivamente.

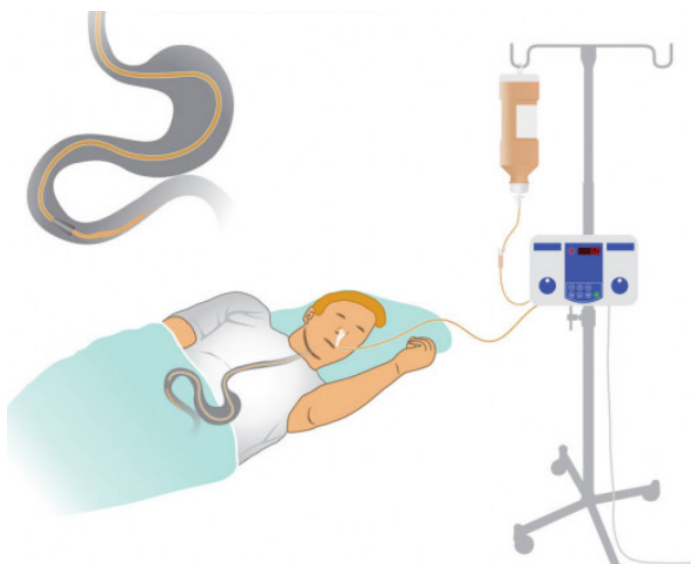
Outro estudo de Borrelli⁸, demonstrou melhor escore histológico com Modulen® NEE do que com corticoide, tanto em íleo como no cólon.

Considerando a dificuldade em seguir a NEE pela impossibilidade de consumir qualquer outro alimento, **"como fazer nossos pacientes aceitarem a NEE?"**

Temos vários elementos para convencê-los e um dos mais importantes é a melhora da curva de peso e estatura em pacientes desnutridos ou com atraso de crescimento. Mostrou o gráfico de um paciente seu, que quando usou esteroide, houve aumento somente de peso e quando este mesmo paciente apresentou nova ativação da doença e recebeu a NEE, evoluiu com bom aumento de peso e também de estatura.

Outro argumento é o rápido efeito na diminuição dos sintomas clínicos e queda da proteína C reativa (PCR) em 3 a 5 dias de NEE.

Mostrou o estudo de Johson T et al Gut 2006, comparando a NEP com NEE com o índice de atividade da DC pediátrica (PCDAI) e subscore de diarreia significativamente menores ($p=0,005$ e $p=0,04$, respectivamente) nos pacientes com NEE, portanto, a NEE é a única opção efetiva.



Se a NEE deve ser oral ou enteral, Rubio et al⁹, Alim Phar Ther, 2011, demonstrou que a administração da dieta via oral fracionada ou via enteral contínua, quando comparada com o score de atividade PCDAI ao longo de semanas, não apresentou diferenças significativas em eficácia, porém, a via oral é melhor tolerada pelos pacientes.

Na comparação da dieta elementar ou polimérica, a metanálise de Zachos e colegas (Cochrane 2020), não apresentou diferenças significativas, mas o sabor e a tolerabilidade da dieta polimérica são bem melhores.

Resumindo, os princípios da NEE para a DC:



Exclusividade (nada de outros alimentos).



Via oral preferencialmente ou **por sonda nasogástrica**, se necessário.



Polimérica tem melhor aceitação que a elementar.



Por **6 a 8 semanas**.

Na DC luminal, independentemente da localização (qualquer parte do intestino delgado ou grosso), **"Qual é o efeito da NEE no mecanismo de inflamação da mucosa na DII?"** Estudos demonstram que no lúmen intestinal existem diversos agentes da microbiota e que podem ser modificados conforme as substâncias que são ingeridas na dieta e quando ocorre a disbiose, havendo a estimulação de vários mecanismos de resposta inflamatória do sistema imune intestinal. Se conseguirmos eliminar a disbiose retirando da dieta nutrientes que levem à inflamação, teremos menor impacto no sistema imune e maior diminuição da cascata inflamatória.

Sabemos ao longo dos anos de estudos, que estes pacientes com DII apresentam disbiose.

Estudo de Pigneur et al. JCC, 2019, mostra significantes diferenças da microbiota dominante em grupos de pacientes antes e depois de tratados com a NEE com Modulen® e grupo tratado com corticoide ($p < 0,049$). **Nos pacientes com a NEE com Modulen® verificou-se a diminuição nos firmicutes, aumento de actinobactérias e de bacteroides.**

Olhando para o futuro e traduzindo todos estes dados citados: **"o que esperamos da nutrição enteral para esses pacientes com a DC?"**

Mostrou o desenho de seu estudo clínico, chamado CD HOPE, para responder a pergunta:

"Existe espaço para a NEE por 2 a 8 semanas mantendo a remissão dos pacientes em longo prazo, como principal nutrição?"



Desenho do estudo: pacientes que responderam à NEE por 6 semanas foram randomizados para retorno à dieta normal com suplementação de Modulen® (por boca) com 25% da necessidade nutricional diária ou para grupo que recebeu a NEE em ciclos de 2 semanas a 6 semanas.

Follow up: visitas a cada 6 semanas, até completar 12 meses, comparando o índice PCDAI e a calprotectina. Verificou-se que a taxa de remissão e de recaídas são diferentes.

Este é um trabalho ainda não publicado, que foi apresentado pelo Dr. Pigneur na sessão de apresentação oral deste congresso.

Para os curiosos, o prof. Rümmele mostrou o gráfico do resultado deste estudo, onde a taxa de remissão do grupo que recebeu a NEE cíclica foi muito maior, significante estatisticamente ($p = 0,0039$) em comparação com o grupo que recebeu a dieta com suplementação ao longo do tempo.

Resumindo, concluiu que a NEE:

- ✓ É altamente eficaz;
- ✓ Tem excelente perfil de segurança;
- ✓ Tem boa aceitação (se mostrar o crescimento e a rápida melhora);
- ✓ Tem aceitação oral melhor que por sonda nasogástrica;
- ✓ Deveria ser abordagem top down pela cicatrização da mucosa demonstrada;
- ✓ Utilizada com outra abordagem nutricional em longo prazo.

Ou seja, **a introdução de um novo conceito da dieta exclusiva, a terapia nutricional aparece pela 1ª vez como alternativa em longo prazo ao tratamento medicamentoso, para os respondedores à NEE.**

PARTE 2:

Estratégias dietéticas para tratamento da Doença de Crohn de 2021 em diante

PROF. ARIE LEVINE - Wolfson Medical Center Tel Aviv – Israel

O Prof. Levine seguiu discutindo os insights e estratégias recentes no manejo dietético da DC com Dieta de Exclusão da Doença de Crohn (DEDC) combinada com a NEP para indução e manutenção da remissão em pacientes com DC ativa leve à moderada, como também em condições mais graves.

Iniciou sua apresentação com a definição da estratégia: plano geral para alcançar os objetivos em longo prazo sob a condição de incerteza. Nas DII's só temos como estratégia de tratamento step up acelerado ou top down, com os medicamentos disponíveis.

Os objetivos da terapia na DC em curto prazo, no paciente com a doença ativa são a remissão clínica, a diminuição da inflamação e a manutenção da remissão e do crescimento nas crianças. Em longo prazo são: cicatrização da mucosa, prevenir complicações e redução de cirurgias, para que a terapia não traga nenhum mal ao paciente, reduzindo ou até evitando a imunossupressão e eventos adversos sérios, como o risco de câncer.



A DC é uma doença que tem componente ambiental e, como qualquer doença com este componente, é progressiva, mas o controle (cura ou prevenção) só ocorre se a causa ambiental for atingida especificamente.

As estratégias atuais visam a remissão dos sintomas e até a cicatrização da mucosa, mas não se fala em como atingir o fator ambiental para o tratamento.

Argumentou que múltiplos estudos demonstram que **a dieta habitual pode causar inflamação na mucosa na DC.** É verificado nos estudos dietéticos pós-NEE, o rápido aumento da calprotectina e perda de resposta ao tratamento após a reintrodução dos alimentos. Além disso, não há estes aumentos de calprotectina nos estudos com CDED + NEP, sugerindo que a redução de exposição a certos alimentos é importante no controle da doença.

Mas a pergunta é: quais alimentos devem ser excluídos?

Três estudos entre 2020 e 2021 demonstram que emulsificantes, carragena e gomas têm efeito tóxico no microbioma, levando à inflamação, mas que a lecitina de soja não tem efeito sobre a microbiota ou o efeito tóxico seria somente em altas doses.¹⁰⁻¹³

Estudo de relevância do próprio Levine¹¹, comparou a evolução dos pacientes DEDC X NEE para tratamento da DC, sem diferença na resposta ou remissão clínica até a semana 6, mas a DEDC teve melhores resultados que a NEE na remissão sustentada ($p < 0,01$) na semana 12, quando já havia a introdução alimentar nos pacientes em NEE.

Pacientes com DEDC

(76%)

Pacientes com NEE

(40%)

Comparando os níveis de calprotectina até a semana 12, existe um declínio com maior queda nos pacientes com DEDC (76%) do que nos com a NEE (40%). Com isso, podemos concluir que os alimentos estão levando à inflamação da mucosa.

Mostrou os tipos de bactérias da microbiota deste mesmo trabalho, com as variações de predomínio de actinobacteria, clostrídio e proteobacteria em ambos os grupos de pacientes com DEDC (não seria CDED?) e os com NEE, muito semelhantes na semana 0 a 6, mas diferentes após a semana 6, quando o grupo da NEE iniciou a introdução alimentar (0 a 12 semanas).

Comparou essas variações com a permeabilidade intestinal na semana 0 e 3, verificando melhora da permeabilidade intestinal de 46 para 69% no grupo CDES e sem modificação no grupo da NEE (56% mantida).

PACIENTES COM DEDC

MELHORA DE PERMEABILIDADE (69%)

PACIENTES COM NEE

SEM MUDANÇA (40%)

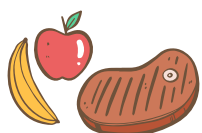
O princípio da DEDC na patogênese baseado na dieta é reduzir a exposição aos elementos que levam à DC.

DEDC dieta modular com adaptação progressiva:



Fase 1 (6 semanas)

Nenhum alimento que possa ser lesivo;



Fase 2 (6 semanas)

Reintroduzir um pouco mais de carne, frutas, vegetais e pães;

Fase 3 (9 meses)

Reintrodução dos alimentos proibidos, liberando carnes, sobremesas, etc

Fase 4 (2 a 10 anos)

Dieta individualizada, restrições próprias de cada paciente.

Em outro estudo (Segal Boneth et al. Clin Gastro Hepatol 2020) comparando a DEDC e a NEE, a porcentagem de pacientes com resposta e remissão clínica na semana 3, além da redução de PCR e calprotectina, ocorreram rapidamente nos 2 grupos. Usamos esta rápida resposta na melhora da inflamação para identificar os pacientes fenótipo bons respondedores à dieta de exclusão. Portanto, não temos marcadores sanguíneos ou fecais para saber se o paciente é um bom respondedor à dieta, mas sim, sua evolução até a semana 6 de dieta de exclusão, para saber selecioná-los.



Mostrou os resultados de estudo clínico randomizado¹³ em adultos comparando pacientes com a DC com a dieta de exclusão CDED + PEN com grupo CDED sem PEN por mais de 24 semanas em monoterapia com dieta de exclusão, sem drogas, com remissão clínica de **62,5%** na **semana 6** e remissão sustentada de **52%** na **semana 24** e de **35%** de remissão endoscópica na **semana 24**, por análise de intenção de tratar. Portanto, a dieta de exclusão mantém a remissão e até a cicatrização da mucosa.

Nestes pacientes somente a terapia dietética conseguiu os objetivos do tratamento da DC em curto prazo (remissão clínica, diminuição da inflamação e manutenção da remissão) e em longo prazo de cicatrização da mucosa, sem efeitos adversos e sem imunossupressão.

Nova estratégia de dieta com DEDC + NEP

Pacientes com DC não complicada, atividade leve à moderada, que estejam dispostos a aderir à dieta, começam com DEDC + NEP e observa-se a resposta à dieta com remissão clínica e sem sinais de inflamação. Então, são divididas em 3 diferentes estratégias:

1ª Estratégia sem droga: dieta DEDC em monoterapia (sem medicação) por 6 semanas e depois período de manutenção, sem droga também, por 1 ano (nunca tenha usado nenhuma medicação prévia).

2ª Estratégia de redução de droga, combinação de terapia dietética e medicação: mais comumente utilizada. No 1º ano remove o fator ambiental com a dieta, que contribui para inflamação. Utilizada naqueles pacientes que não respondem tão bem aos medicamentos ou com perda de resposta, usam a dieta DEDC para resgate do uso do tratamento medicamentoso. Se após 1 ano obtiveram remissão clínica e cicatrização da mucosa, ficam somente com a dieta, com desescalamento da droga e sua redução, até que a dieta seja a monoterapia (estratégia de redução de droga).

3ª Estratégia para os pacientes que estavam somente com drogas: não conseguiram a terapia dietética, afinal, a terapia dietética não é para todos, mas tiveram reativação da doença, por perda de resposta ao medicamento. Usam a DEDC como terapia de resgate para o biológico.

Agora detalhando cada uma:

1ª DEDC + NEP monoterapia

População: DC não complicada em atividade leve à moderada, sem envolvimento articular.

Vantagem: sem medicações.

Desvantagem: dependência da dieta.

Decisão feita na semana 6 ou 12 em dieta responsiva e paciente experiente com a dieta.
Motivar o paciente mostrando que a parte mais difícil da dieta já foi superada!
Se ocorrer recorrência da inflamação, regresse para a fase 1 da dieta (sucesso na maioria dos pacientes).
Se a inflamação não controlar, adicionar os medicamentos.

2ª Dieta e droga:

População: DC não grave

Vantagens: comboterapia direcionada para ambos: microbiota e inflamação. Estratégia de desescalamento possível, se não tiver complicações ou artrites.

Desvantagem: uso de drogas (MTX ou AntiTNF).

Para doenças não complicadas começam com MTX, pois pode ser descontinuado mais facilmente que o antiTNF.

Decisão de escalonamento em 1 ano se:

1. Houver cicatrização completa da mucosa.
2. Se o paciente estiver disposto a manter a dieta
3. Se as estratégias com antiTNF falharem.

3. Dieta como terapia de resgate

População: DC refratária ou perda de resposta, antes de mudar para outro tratamento.

Vantagens: comboterapia visando ambos: microbiota e inflamação.

Pode tratar doença refratária com cicatrização de mucosa. Permite manter a terapia medicamentosa.

Pode ser a única terapia que funcione se o tipo de alimentação continuar impulsionando atividade à doença.

Desvantagem: requer a colaboração do paciente.

Nos pacientes com doença leve à moderada, mas com alguma complicação (fístulas, doença perianal) que vão ter que usar o antiTNF, principalmente se desnutridos, podemos usar a dieta de exclusão como ponte para a terapia. **DEDC + NEP** na fase 1 induz a remissão e depois decidir se mantém uma terapia combinada de droga e dieta ou terapia medicamentosa sozinha. Mas se o paciente com antiTNF operar sua fístula, por exemplo, pode usar uma outra estratégia de terapia dietética, mas não a **DEDC** fase 1, mas sim manter na **fase 2 /3** com algumas restrições de

alimentos, não para induzir a remissão como na fase 1, mas para diminuir a exposição aos alimentos inflamatórios, com uma dieta personalizada para este paciente.

O Prof. Levine concluiu:

- A DEDC é efetiva para a remissão da DC em **crianças e adultos**.



- Capaz de induzir e manter a remissão como monoterapia em mais de 50% dos pacientes adultos (mais difícil manter em crianças).
- Associada com declínio da calprotectina, PCR e cicatrização da mucosa em 6 meses.
- A Terapia dietética seria um biomarcador para a detecção dos pacientes com doença responsiva à dieta, conforme evolução clínica (Dietary Responsive Disease, DRD).
- Momento ideal de detectar esse fenótipo é o diagnóstico, antes da introdução de drogas, pois senão não se saberá o que levou à remissão.
- DEDC fase 1 para identificar a doença responsiva à dieta e indução da remissão.
- DEDC fase 2 ou 3 para redução na estratégia de exposição aos alimentos inflamatórios para os pacientes com DC complicada ou que não responderam bem ao uso de biológicos.
- Outras dietas poderão levar à redução na exposição, mas precisam ser rigorosamente validadas.

Portanto, a Terapia Nutricional com DEDC demonstra ter um futuro promissor cada vez maior no tratamento da DC.

Bibliografias: 1. Pariente B, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1415–222. 2. Jeuring SFG, et al. Improvements in the Long-Term Outcome of Crohn's Disease Over the Past Two Decades and the Relation to Changes in Medical Management: Results from the Population-Based IBDSL Cohort. Am J Gastroenterol. 2017;112(2):325-336. 3. ERheenen P et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. ECCO/ESPGHAN CD Guidelines. J Crohns Colitis. 2020. 4. Hyams J et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(6):816-22. 5. Lemaitre M et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. JAMA. 2017. 6. Heuschkel Rb et al. JPGN 2007;45(1). 7. H Pigneur et al. 2021, Abstract at WCPGHAN 2021 8. Borrelli O 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(6):744-53. 9. Rubio et al. The efficacy of exclusive nutrition therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. Alim Pharm Ther, 2011; 33: 1332–1339. 10. Levine A et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2019;157(2):440-450. 11. Logan M et al. The reduction of faecal calprotectin during exclusive enteral nutrition is lost rapidly after food re-introduction. AP&T 2019. 12. Naimi S et al. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. Microbiome 2021;22;9(1):66. 13. Sandall A et al. Emulsifiers Impact Colonic Length in Mice and Emulsifier Restriction is Feasible in People with Crohn's Disease. Nutrients 2020;12(9), 2827.

**CONFIRA AQUI O MATERIAL DESENVOLVIDO PELOS PALESTRANTES
PARA ACESSAR A TRANSMISSÃO NA ÍNTEGRA [CLIQUE AQUI.](#)**



**Solução inovadora de gestão alimentar
para Doença de Crohn**



Conheça a loja virtual
de Nestlé Health Science

www.nutricaoatevoce.com.br



Avante
Nestlé HealthScience

Plataforma de atualização científica
de Nestlé Health Science

www.avantenestle.com.br



MODULife

Torne-se um
Expert ModuLife

www.modulifexpert.com

Acompanhe as novidades nas redes sociais:

AvanteNestlé avantenestlebr AvanteNestléBR ModuLife Expert

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.



NHS0000000