

ARTIGO

PIBD



Simpósio Internacional
sobre Doença Inflamatória
Intestinal Pediátrica na Itália

Terapia nutricional
e personalização
do cuidado na Doença
de Crohn (DC) pediátrica



- * Terapia Nutricional para crianças com DC - Prof. Paolo Lionetti, MD, PhD,
- * Desafios na adesão à Terapia Nutricional para DC Pediátrica - Prof. Lorenzo Norsa, MD, PhD
- * Modulação nutricional da barreira intestinal em modelo experimental de DII - Prof. Emmanuel Mas, MD, PhD
- * Da pesquisa do microbioma na DEDC à melhoria da prática clínica e da adesão do paciente - Dra. Rotem Sigall-Boneh, RD, PhD

TERAPIA NUTRICIONAL PARA CRIANÇAS COM DC



A **terapia nutricional para crianças com DC** foi desenvolvida pela combinação de conhecimentos em gastroenterologia e nutrição. **À medida que a saúde caminha para a medicina de precisão, é hora de considerar também a nutrição de precisão.**



Professor Paolo Lionetti, MD, PhD,
Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição,
Hospital Infantil Meyer, Florença, Itália.

DOENÇA DE CROHN (DC)

- **Doença inflamatória intestinal (DII)** muito comum em crianças.
- **Prevalência crescente:** taxas de incidência de 9 ou 10 por 100.000.¹
- **Hipótese etiológica:** fatores genéticos, ambientais e dietéticos, com disbiose da microbiota intestinal.²⁻⁴
- A DC pediátrica costuma ser mais agressiva que em adultos, causando comprometimento intestinal extenso, crescimento prejudicado, perda de peso e deficiências nutricionais.⁵⁻⁷

1 Desafios na adesão à Terapia Nutricional para DC Pediátrica



Prof. Lorenzo Norsa, MD, PhD

Gastroenterologia Pediátrica, Hospital Infantil Vittore Buzzi, Universidade de Milão, Itália.

Cada vez mais, reconhece-se que uma **nutrição ideal pode induzir remissão profunda com cicatrização da mucosa na Doença de Crohn (DC).**⁸

A NEE é o **método de indução de primeira linha** em crianças e jovens com **DC luminal ativa de baixo a médio risco**,⁹ apresentando a mesma eficácia que os corticosteroides orais,¹⁰ com maiores taxas de cicatrização da mucosa,¹¹ melhorias no estado nutricional,¹² e evitando os efeitos colaterais dos corticosteroides. No entanto, seus problemas de palatabilidade e natureza restritiva levam à baixa adesão,¹³ e as ferramentas atuais para avaliar a adesão apresentam viés de relato.¹⁴ Portanto, uma abordagem médica mais personalizada está sendo desenvolvida.

Estudo SIGENP sobre adesão ao NEE

Em 2022, um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico foi conduzido na Itália para destacar os preditores da não adesão à NEE a fim de fornecer tratamento dietético individualizado.¹⁵

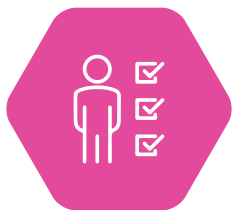
Dados de 376 crianças em NEE foram analisados:



**DOS 335 QUE MANTIVERAM A ADESÃO,
255 ALCANÇARAM REMISSÃO.**



A adesão à NEE foi menor naqueles com níveis mais elevados de calprotectina fecal (CF) e envolvimento colônico, provavelmente devido a taxas mais altas de diarreia, que podem ser agravadas pela NEE.



Entre os pacientes aderentes ao tratamento, aqueles com **pontuações mais baixas no Índice de Atividade da Doença de Crohn Pediátrica (PCDAI) com menos de 15 anos apresentaram maior probabilidade de alcançar a remissão.**

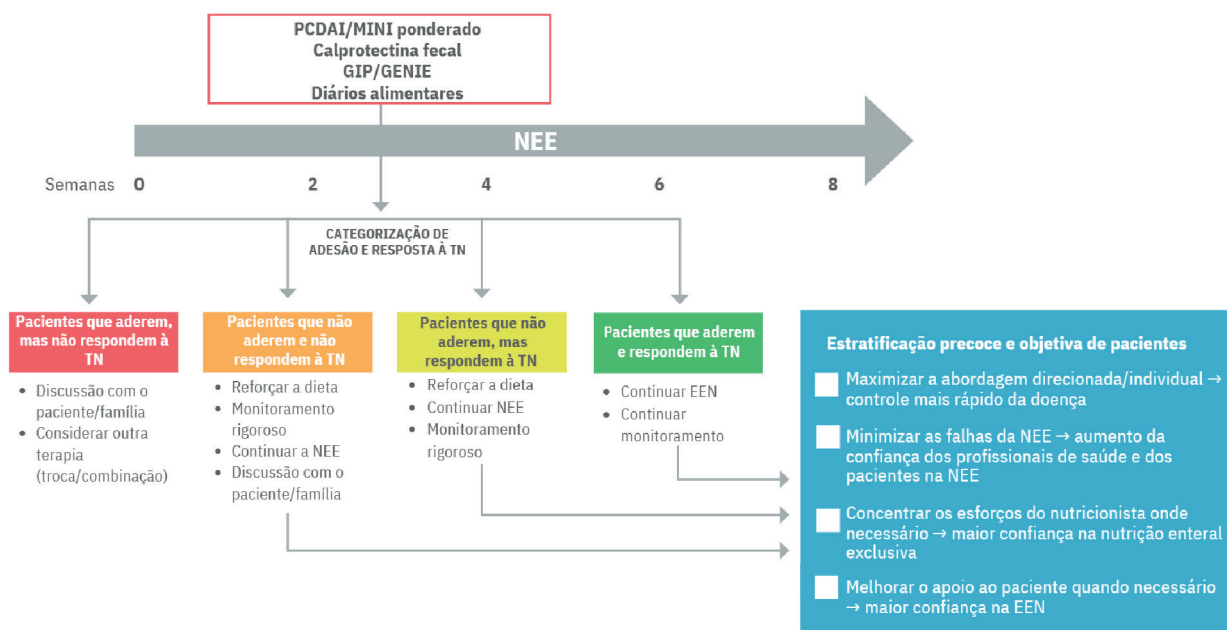
Avaliação da adesão à NEE

Diversos métodos foram desenvolvidos para avaliar a adesão à NEE. Um deles utiliza peptídeos imunogênicos do glúten (GIP) para determinar os níveis de colesterol fecal (CF).¹⁶ Os modelos do Índice de Compliance de Nutrição Enteral Externa de Glasgow (GENIE) medem ácidos graxos de cadeia curta e ramificada e o pH fecal.¹⁷

Novo estudo para avaliar e melhorar a adesão

Um novo estudo aberto foi iniciado na Itália (Milão, Trieste e Ancona) e na Escócia (Edimburgo e Glasgow) para **desenvolver e validar uma ferramenta** que permita prever a adesão e o sucesso da NEE, possibilitando uma recomendação objetiva para manter a terapia ou propor uma transição mais precoce para terapias alternativas, quando apropriado.

Os objetivos secundários incluem: uma avaliação das ferramentas POC GIP/GENIE e FC existentes; e um subestudo sobre métodos clínicos/bioquímicos (wPCDAI, MINI, FC) na avaliação da resposta à NEE.



Ferramenta CLEARER

O estudo irá testar a ferramenta CLEARER (CompLiancE AlgoRithm will assess EEN Response), utilizando testes ponderados PCDAI/MINI, ferramentas GIP/GENIE, medições de FC e diários alimentares para estratificar os pacientes em duas semanas e adaptar seus planos de tratamento conforme necessário.

Desenho do estudo

O estudo irá monitorar pacientes com DC regularmente durante as 6-8 semanas de NEE (Modulen®). Nesse ponto, eles escolherão se reintroduzem alimentos ou continuam com NEE parcial em combinação com dieta normal ou Dieta de Exclusão da Doença de Crohn (DEDC). O monitoramento continuará por mais 8 semanas.

Conclusão

Embora a NEE seja eficaz para a maioria das crianças com Doença de Crohn, uma proporção substancial de pacientes não adere ao regime ou não atinge a remissão. Este estudo multicêntrico testará a ferramenta CLEARER, que combina diversas medidas para permitir a identificação precoce desses pacientes, possibilitando a otimização da NEE ou a mudança para terapias alternativas.

2 Modulação nutricional da barreira intestinal em modelo experimental de DII



Prof. Emmanuel Mas, MD, PhD

Departamento de Gastroenterologia Pediátrica e Chefe do Centro de Referência para Doenças Digestivas Raras, Hospital Universitário de Toulouse, França, INSERM U1220, Instituto de Pesquisa em Saúde Digestiva, Toulouse, França.

A nutrição enteral exclusiva (NEE) é eficaz para pacientes com Doença de Crohn, mas seu mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido.

Um estudo experimental recente sobre doença inflamatória intestinal (DII) demonstrou que a NEE de fórmula polimérica com TGF- β 2 melhora a barreira intestinal, sendo o composto da fórmula, particularmente importante.

A barreira intestinal

A barreira intestinal é composta pelo epitélio intestinal com junções estreitas, revestidas por muco e microbiota. Quando essa barreira está comprometida, a permeabilidade aumenta e antígenos do lúmen atingem a mucosa, estimulando células imunes e causando inflamação crônica.

A fórmula polimérica com TGF- β 2* (Modulen®), induz a remissão em paciente com DC por meio de diversas vias:¹⁸

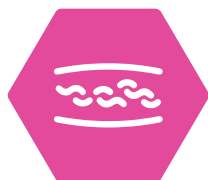


Como uma dieta líquida e exclusiva, contribui para reduzir os movimentos intestinais e a estimulação antigênica.



Seus diversos compostos têm efeitos distintos sobre a barreira intestinal.

*Naturalmente presente no caseinato de potássio.



Um deles é o TGF- β 2*, que contribui para a **cicatrização da mucosa** por meio de seus efeitos sobre as junções estreitas, a secreção mucosa e as células inflamatórias.

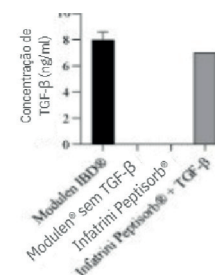
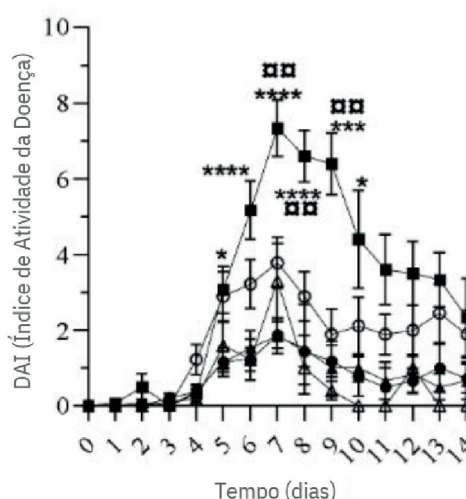
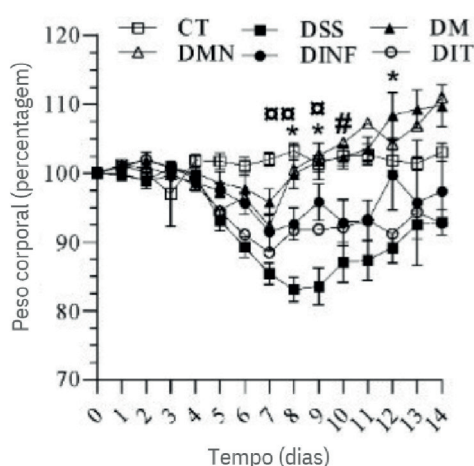
Fórmula polimérica com TGF- 2

Um número crescente de pesquisas demonstra que a NEE é tão eficaz clinicamente quanto os esteroides e pode ser ainda mais eficaz na **promoção da cicatrização da mucosa, remissão e manutenção de resultados positivos**.¹⁹ Uma revisão recente afirmou que a vantagem do uso de Modulen®, reside no TGF- β 2* e em sua composição.²⁰

Estudo de colite utilizando Modulen®

O grupo de pesquisa iniciou um estudo experimental para avaliar o mecanismo de ação da fórmula de NEE Modulen®, que contém a forma funcional do TGF- β 2*. O estudo envolveu a indução de colite utilizando sulfato de dextrano sódico (DSS) do Dia 0 ao Dia 5, seguido do início da alimentação com Modulen®. Comparações adicionais foram realizadas entre Modulen® e Infatrini Peptisorb®, que não contém TGF- β 2*.

Efeito da fórmula alternativa e do TGF- 2



CT = tipo selvagem, DSS = DSS + H2O, DM = DSS + Modulen, DMN = DM + neutralização de TGFβ, DINF = DSS + Infatrini, DIT = DSS + Infatrini + TGFβ

*Naturalmente presente no caseinato de potássio.

Atividade, inflamação, permeabilidade e renovação

Os camundongos foram avaliados quanto ao peso corporal, aparência das fezes e atividade física. Eles foram sacrificados no 7º dia (fase inflamatória aguda) ou no 14º dia (fase de recuperação) e examinados quanto à inflamação, renovação intestinal e permeabilidade.

- **A atividade dos camundongos diminuiu durante a fase de DSS e se recuperou durante o uso de Modulen®.**
- **A inflamação** foi avaliada pela espessura, comprimento e edema do cólon: aumentou com o DSS e **diminuiu com o uso de Modulen®.**
- **A permeabilidade intestinal** foi medida com uma câmara de Ussing:
 - aumentou com a colite e **normalizou com o uso de Modulen®.**

Neste estudo, foram realizadas outras comparações usando: Modulen® com seu TGF-β2 comumente comercializado nos 30 países; Infatrini Peptisorb®; e Infatrini Peptisorb® com TGF-β2 adicionado.



- **Peso corporal e Índice de Atividade da Doença: Modulen® teve o maior impacto**, seguido por Infatrini Peptisorb® com adição de TGF-β2. **As duas terapias que não continham TGF-β2 foram ineficazes.**
- **Inflamação: Modulen® apresentou a maior melhora**, enquanto as outras fórmulas foram ineficazes.
- **Permeabilidade: Modulen® e Infatrini Peptisorb® + TGF-β2 demonstraram maior eficácia do que as duas fórmulas sem TGF-β2.**

Organoides colônicos

Testes adicionais utilizando DSS e Modulen® foram realizados em organoides colônicos.



O DSS reduziu a sobrevivência e aumentou a diferenciação dos organoides.



A formação de brotos nos organoides foi ligeiramente reduzida pelo DSS, sendo posteriormente **melhorada pelo Modulen®**.



Os marcadores de células-tronco intestinais e a metilação do DNA (epigenética) também foram melhorados pelo Modulen®.

Conclusão

Os testes experimentais com Modulen® demonstraram o maior impacto positivo, contribuindo para melhora do peso corporal, redução da inflamação e índice da atividade da doença, bem como da permeabilidade intestinal, sugerindo que sua composição é fundamental. Isso proporciona aos pesquisadores uma melhor compreensão do mecanismo da NEE, que já é reconhecida como um manejo eficaz para a DC pediátrica.



3 Da pesquisa do microbioma na DEDC à melhoria da prática clínica e da adesão do paciente



Dra. Rotem Sigall-Boneh, RD, PhD
Nutricionista clínica e pesquisadora,
Wolfson Centro Médico, Holon, Israel.

A Dieta de Exclusão da Doença de Crohn (DEDC) é tão eficaz quanto a Nutrição Enteral Exclusiva (NEE) na indução da remissão em pacientes com DC, mas com melhor tolerabilidade.²¹ Agora, o foco da pesquisa está se voltando para a **personalização da DEDC para melhorar a adesão do paciente**, com assinaturas do microbioma e marcadores metabólicos potencialmente desempenhando um papel.

A dieta DEDC: uma estratégia eficaz para induzir a remissão

Em 2019, um estudo liderado por pesquisadores do Wolfson Medical Center comparou o tratamento com NEE com a dieta DEDC associada à nutrição enteral parcial (NEP):²²



Tanto a NEE quanto a DEDC/NEP levaram a melhorias no microbioma.



Quando os pacientes em NEE passaram a consumir alimentos sólidos, seu microbioma retornou ao nível basal.



Os pacientes em DEDC/NEP mantiveram essas melhorias.

O estudo DIETOMICS

No estudo DIETOMICS, todos os pacientes seguiram um plano de NEE de duas semanas e, em seguida, foram divididos em dois grupos: um continuou com NEE, enquanto o outro seguiu DEDC+NEP.²³

Na 6ª semana:

- Pacientes em NEE: supressão microbiana global.
- Pacientes em DEDC+NEP: recuperação da composição e estabilização do microbioma.

Na 24ª semana (após a liberalização da dieta):

- Pacientes em NEE: retorno ao microbioma original.
- Pacientes em DEDC+NEP: alterações do microbioma mantidas.

Outras comparações com os grupos de controle e irmãos também mostraram **mudanças positivas**.

Efeitos da dieta no microbioma

Essa descoberta de que o microbioma pode ser alterado por meio da DEDC é extremamente impactante. De acordo com um estudo anterior que comparou diversas outras dietas, apenas a dieta mediterrânea teve um impacto positivo na diversidade e estabilidade da microbiota.²⁴

No entanto, não estamos tratando bactérias – estamos tratando pessoas. Mais pesquisas exploram como ajustar a DEDC às preferências, estilo de vida, cultura e gravidade da doença dos pacientes.^{25,26}

Utilizando o microbioma para personalizar a DEDC

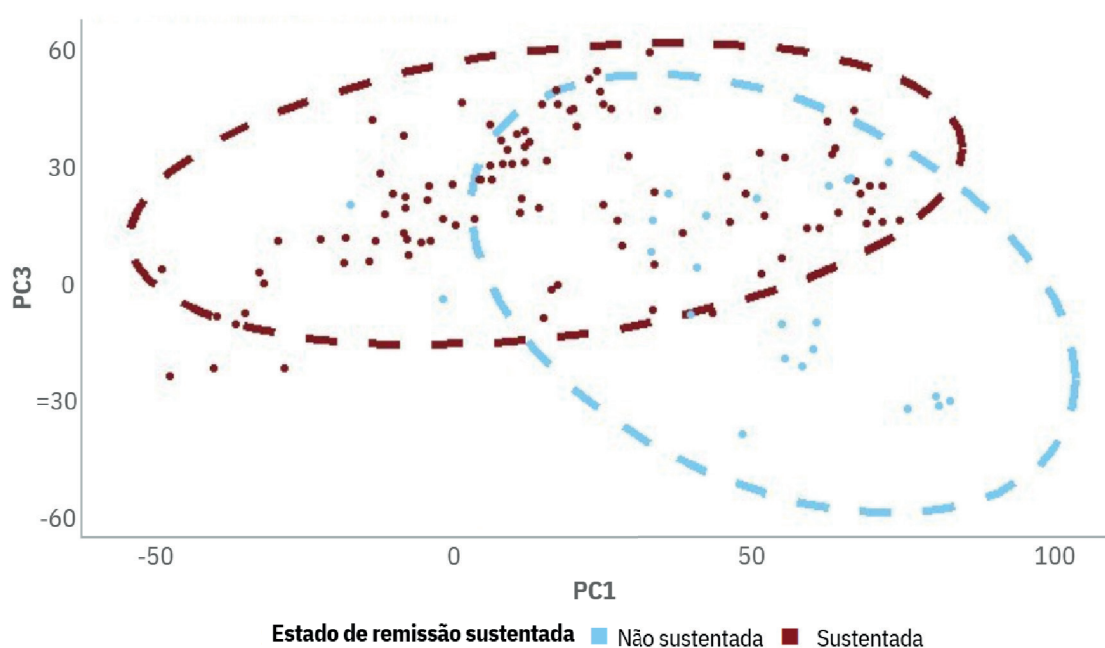
Agora, os pesquisadores examinaram o uso da assinatura do microbioma, bactérias específicas ou marcadores metabólicos para:²⁷

- ✓ Identificar, antes do início do tratamento, quais pacientes responderão à DEDC.
- ✓ Possibilitar a personalização das terapias.
- ✓ Evitar restrições alimentares desnecessárias.
- ✓ Melhorar a adesão e o cuidado com o paciente.

Pesquisas em análise mostram:

- A assinatura do microbioma de adultos antes do início da DEDC era completamente diferente da daqueles que alcançaram remissão sustentada em comparação com aqueles que não alcançaram.
- A abundância de *Haemophilus* na linha de base reduziu a probabilidade de remissão entre crianças e adultos.
- Os triptofanos podem servir como preditores de sucesso da DEDC,²⁸ confirmando um estudo anterior que descobriu que pacientes com altos níveis basais de quinurenina tinham menor probabilidade de responder.²⁹

PPCA e remissão sustentada



Melhorando e avaliando a adesão e a conformidade

O suporte também é necessário para melhorar a adesão. Um estudo de coorte holandês descobriu que os pacientes que usaram a plataforma ModuLife® da Nestlé Health Science® aderiram bem à DEDC ao longo do tempo, **alcançando taxas de remissão mais altas**.³⁰ A colaboração com médicos e nutricionistas também é essencial para a educação do paciente, o monitoramento da adesão e a personalização dos planos nutricionais.

Combinando dieta e medicamentos biológicos

Existe uma sinergia entre medicamentos biológicos e dieta:



Medicamentos biológicos: controlam a inflamação imunológica/mucosa, mas tratam as consequências inflamatórias em vez da causa.



DEDC: restaura o equilíbrio microbiano e mucoso, ajudando no manejo de uma das causas subjacentes.

Portanto, uma abordagem combinada de medicamentos biológicos e dieta pode ser necessária.

Conclusão

A pesquisa em análise sugere que o futuro da terapia pediátrica para a doença de Crohn reside na previsão e personalização: integrando assinaturas do microbioma, bactérias específicas e marcadores metabólicos para identificar quais crianças responderão à DEDC e alcançarão remissão sustentada. Potencialmente, essa abordagem dietética e o tratamento biológico poderiam ser terapias conjuntas.

Referências:

1. Roberts SE et al. J Crohns Colitis 2020; 14:1119–1148.
2. Shaw KA et al. Genes Immun 2019; 20:131–142.
3. Quince C et al. Am J Gastroenterol 2015; 110:1718–1729.
4. Gerasimidis K et al. Inflamm Bowel Dis 2014; 20:861–871.
5. Gerasimidis K et al. J Hum Nutr Diet 2011; 24:313–326.
6. Gerasimidis K et al. Inflamm Bowel Dis 2012; 18:1672–1681.
7. Van Limbergen J et al. Gastroenterology 2008; 135:1114–1122.
8. Turner D et al. Gastroenterology 2021; 160:1570–1583.
9. van Rheenen PF et al. J Crohns Colitis 2021; 15:171–194.
10. Cohen-Dolev N et al. J Crohns Colitis 2018; 12:306–312.
11. Pigneur B et al. J Crohns Colitis 2019; 13:846–855.
12. Gerasimidis K et al. Inflamm Bowel Dis 2012; 18:1672–1681.
13. an Limbergen J et al. Can J Gastroenterol Hepatol 2015; 29:351–356.
14. Naska A et al. F1000Research 2017; 6:926.
15. Cuomo MLA, Inflamm Bowel Dis. 2022 Oct 12;izac215. doi: 10.1093/ibd/izac215
16. Mckirdy S et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022; 74:801–804.
17. Jatkowska A et al. J Crohns Colitis 2023;jjad063.
18. Boumessid et al. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4025. <https://doi.org/10.3390/ijms22084025>
19. Russell et al. EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY. <https://doi.org/10.1080/17474124.2025.2488887>
20. Brindicci et al. Nutrients 2025,17:3124
21. Levine et al Gastroenterology. 2019 Aug;157(2):440-450
22. Levine et al Gastroenterology. 2019 Aug;157(2):440-450
23. DIETOMICS- Rotem Sigall Boneh, Eytan Wine et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2024 Dec 26:S1542-3565(24)01131-5
24. Emanuele Rinninella et al. Nutrients 2019, 11, 2393
25. Sigall Boneh et al. Nutrients 2024, 16, 3184;13-18
26. Rotem Sigall Boneh, Eytan Wine et al. Inflamm Bowel Dis. 2023 Nov 18 doi:10.1093/ibd/izad255
27. Sigall Boneh et al. Under review
28. Sigall Boneh et al. Therap Adv Gastroenterol. 2025 Feb25;18:17562848251323004.
29. Mohammed Ghiboub et al. Inflammatory Bowel Diseases, 2023, 29, 684–694
30. Fleur T. R. Wijers et al. Ther Adv Gastroenterol 2025, Vol. 18: 1–16

