



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**ANTÔNIO CLEITON FERREIRA BRAGA
ELIANDERSON MATIAS LOPES**

**ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE
CROHN: revisão integrativa**

**FORTALEZA
2023**

ANTÔNIO CLEITON FERREIRA BRAGA
ELIANDERSON MATIAS LOPES

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN:
revisão integrativa

Artigo de TCC apresentado ao curso de Bacharel de Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof.^a Dra. Raquel Teixeira Terceiro Paim.

FORTALEZA
2023

ANTONIO CLEITON FERREIRA BRAGA
ELIANDERSON MATIAS LOPES

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN:
revisão integrativa

Artigo de TCC apresentado no dia 11 de dezembro de 2023 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Raquel Teixeira Terceiro Paim
Orientador (a) – Centro Universitário Fametro

Esp. Leonardo Furtado de Oliveira
Membro - Centro Universitário Fametro

Dra. Cristhyane Costa de Aquino
Membro - Centro Universitário Fametro

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, pela ajuda e proteção, pela sua força e presença constante, e por me guiar à conclusão de mais uma preciosa etapa de minha vida.

Aos meus pais, Maria de Fátima e João Elidete, por todo apoio, carinho e educação, contribuindo para o meu crescimento como ser humano.

À minha noiva, Lorena Maria, por ser inspiração profissional e está ao meu lado durante todo o período da graduação, sempre com incentivos, apoio incondicional e pelas incansáveis horas estudando comigo, contribuindo para o meu aprendizado.

Ao meu irmão, Wellison Matias, por sempre servir de exemplo, por ser um entusiasta das minhas conquistas e por me proporcionar uma vida de parceria e amizade.

Aos meus professores por toda dedicação durante a trajetória acadêmica.

À minha orientadora, professora Raquel Paim, por ter sido a primeira pessoa a me dar uma oportunidade acadêmico/científica e ter sido responsável por toda a minha transformação como aluno.

Elianderson Matias Lopes

A Deus por sempre me guiar e nunca me desamparar diante das adversidades e obstáculos no caminho.

À minha mãe, Tânia Maria, por ser minha inspiração de força, fé, perseverança, e por toda educação e ensinamentos que me deste durante a vida.

Ao meu pai, Antônio Braga, que hoje está junto de Deus, por ser minha inspiração de homem e de pai, e por me dar forças quando precisei.

Aos meus irmãos, por sempre se colocarem à disposição de ajudar e incentivar a não desistir dos meus sonhos.

À minha avó, Lúcia Braga, por todo apoio e incentivo durante toda a caminhada.

Aos meus amigos e colegas, por segurarem minha mão quando precisei, por me ouvirem e por terem feito essa caminhada mais leve.

Aos meus professores por toda dedicação durante a trajetória acadêmica.

À minha orientadora, professora Raquel Paim, por toda ajuda, compreensão e parceria, e por ter feito parte de minha trajetória e crescimento profissional e acadêmico.

Antônio Cleiton Ferreira Braga

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original”.
Albert Einstein

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: revisão integrativa

Elianderson Matias Lopes¹
Antônio Cleiton Ferreira Braga¹
Raquel Teixeira Terceiro Paim²

RESUMO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal que se apresenta de forma crônica e que, apesar de não ter sua etiologia bem esclarecida, tem como característica a desregulação da resposta imune resultante de interações entre fatores ambientais e genéticos. Seu tratamento e formas de remissão estão em constante atualização, com foco na melhora dos sintomas e qualidade de vida dos indivíduos. Não há uma estratégia nutricional única que funcione para todos os pacientes com DC, pois as necessidades e tolerâncias alimentares podem variar significativamente de uma pessoa para outra. No entanto, algumas abordagens nutricionais têm sido estudadas e podem ser consideradas dependendo da situação de cada indivíduo. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é reunir e analisar estratégias nutricionais e seu impacto terapêutico nos sintomas, controle e manutenção do seu estado de remissão em pessoas com DC. Essa investigação foi realizada através de uma revisão de literatura integrativa, que possuiu a seguinte pergunta norteadora: Quais estratégias nutricionais e quão eficazes elas são no tratamento da DC? Para identificação da resposta, foram realizadas pesquisas nas bases de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed) e *Science Direct*, no período de agosto e setembro de 2023. Como critério de inclusão, foram utilizados os estudos publicados em periódicos nacionais e internacionais, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, publicados na íntegra e gratuitamente, que trataram do tema especificamente. Foram utilizadas, de forma cruzada, as seguintes palavras-chaves como descritores de saúde no Decs: “Doença de Crohn”, “Colite Granulomatosa”, “Enterite Granulomatosa”, “Dieta”, “Terapia Nutricional”, “Alimentos, dieta e nutrição”, “Suplementos nutricionais”, “Alimentos funcionais”, com respectivas traduções para inglês e espanhol e intercalados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram excluídos conteúdos duplicados; que tangenciem da pergunta norteadora; revisões de literatura; teses; dissertações; e estudo com animais. As intervenções utilizadas foram as mais diversas possíveis, nas quais a suplementação de B2 e *Pistacia lentiscus* demonstraram efeitos favoráveis nos marcadores de estresse oxidativo e perfil anti-inflamatório dos pacientes. O Theracurmin apresentou redução significativa da atividade da doença, já o Kefir destacou-se pelo potencial de modular a microbiota intestinal, podendo acarretar em melhora da qualidade de vida do paciente em curto prazo. A adrenomedulina apresentou remissão em poucos dias de tratamento, promovendo a cicatrização da mucosa. A dieta mediterrânea mostrou-se eficaz quanto à melhora da atividade clínica da doença e na redução de aspectos inflamatórios. Por fim, a dieta de exclusão da doença de Crohn adicionada de nutrição enteral parcial conseguiu induzir e sustentar a remissão da doença. Portanto, conclui-se que entre os principais achados, os nutracêuticos e a dieta mediterrânea apresentaram melhoras do perfil de estresse oxidativo e anti-inflamatório, redução da atividade clínica da doença, modulação da microbiota, melhora das características

¹ Graduandos do curso de Nutrição pelo Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

² Prof^a. Orientadora do curso de Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

endoscópicas e cicatrização, que de uma forma geral demonstraram efeitos eficazes e benéficos na qualidade de vida de pacientes acometidos por DC.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais; doença de Crohn; Alimentos; Dieta e Nutrição; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease that, despite not having its etiology well understood, is characterized by dysregulation of the immune response resulting from interactions between environmental and genetic factors. Its treatment and forms of remission are constantly updated in order to improve the quality of life of people affected by this disease. Thus, the objective of the present study is to evaluate the potential of nutraceuticals as adjuvants in the treatment of people with CD, for the control and maintenance of their state of remission. This evaluation will be carried out through an integrative literature review, with the purpose of identifying and analyzing the results of studies on the use of nutraceuticals in conjunction with nutritional therapy in CD. The research will have as a guiding question: what nutritional strategies and how effective are they in the treatment of CD? In order to identify the answer, searches will be carried out in the databases of Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (Scielo), National Library of Medicine (PubMed) and Science Direct, in the period of August and September 2023. As inclusion criteria, studies published in national and international journals, in Portuguese, English and Spanish, published in full and free of charge, that deal with the topic specifically, will be used. The following keywords will be used in a cross-section as health descriptors in Decs: "Crohn's Disease", "Granulomatous Colitis", "Granulomatous Enteritis", "Diet", "Nutritional Therapy" "Food, diet and nutrition", "Nutritional supplements", "Functional foods", with respective translations into English and Spanish and interspersed by the Boolean operators AND and OR. Duplicate content, tangential to the guiding question, literature reviews, theses, dissertations and animal studies will be excluded. The interventions used were as diverse as possible, where B2 and *Pistacia lentiscus* supplementation demonstrated favorable effects on oxidative stress markers and the patients' anti-inflammatory profile. Theracurmin showed a significant reduction in disease activity, while Kefir stood out for its potential to modulate the intestinal microbiota, which could result in an improvement in the patient's quality of life in the short term. Adrenomedullin showed remission within a few days of treatment, promoting mucosal healing. The Mediterranean diet proved to be effective in improving the clinical activity of the disease and reducing inflammatory aspects. Ultimately, the Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition was able to induce and sustain disease remission. Therefore, it is concluded that among the main findings, nutraceuticals and the Mediterranean diet showed improvements in the oxidative and anti-inflammatory stress profile, reduction in the clinical activity of the disease, modulation of the microbiota, improvement in endoscopic characteristics and healing, which in turn In general, they demonstrated effective and beneficial effects on the quality of life of patients affected by CD.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases; Crohn's Disease; Foods; Diet and Nutrition; Quality of life.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS	1
4 DISCUSSÃO	16
4.1 DC e suas particularidades	16
4.2.1 Suplementação de Vitamina D e B2	17
4.2.2 Probióticos	18
4.2.3 Fitoterápicos.....	19
4.2.4 Ômega-3	19
4.2.5 Adrenomedulina.....	20
4.3 Estratégias dietéticas na DC	21
4.3.1 Dieta mediterrânea	21
4.3.2 Dieta de exclusão e nutrição enteral parcial.....	21
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal que se apresenta de forma crônica e, apesar de não ter sua etiologia bem esclarecida, tem como característica a desregulação da resposta imune resultante de interações entre fatores ambientais e genéticos, atingindo a parede da mucosa intestinal de forma não contínua, podendo causar estenoses fibróticas; fístulas; e abscessos, agindo em qualquer parte do trato digestivo (Chang, 2020). O crescimento da doença se dá em escala global, com perspectiva de crescimento de 30% nas próximas décadas, o que torna preocupante, assim exigindo mais cuidados com a saúde (Coward *et al.*, 2019; Jones *et al.*, 2019).

Ademais, a DC se alterna em períodos de estado ativo e remissivos, que causam prejuízos físicos e sociais ao paciente, reduzindo a qualidade de vida das pessoas acometidas com a doença. Apresenta-se na forma de lesões que ultrapassam a barreira da parede do intestino podendo afetar todo o trato gastrointestinal (Ferré; Boscá-Watts; Perez, 2018).

Entre os fatores mais relevantes para o seu desencadeamento, estão: fatores genéticos; fatores ambientais; e uma microbiota disfuncional. Apesar destes três estarem fortemente associados com o surgimento da doença, ainda não existem explicações que justifique a DC, assim, fatores como inflamação transmural e formação de fístulas são achados que corroboram o seu diagnóstico (Adolph *et al.*, 2022; Shamis *et al.*, 2023).

A disbiose intestinal assume um papel preponderante para a alteração deste microbioma, uma vez que a mudança da composição alimentar e o consumo de alimentos pobres em fibras causam uma grande redução da microbiota, tendo assim uma associação direta com o aparecimento da doença (Roda *et al.*, 2020). Lo *et al.* (2022), após observarem a relação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e o surgimento da DC, compreendem que o maior consumo de alimentos deste tipo influencia numa maior incidência de DC.

A DC tem a sua maior incidência em jovens adolescentes e adultos, afetando igualmente homens e mulheres (Seyedian; Nokhostin; Malamir, 2019). O aumento da incidência da doença tem demonstrado grande impacto na prática clínica, acelerando o processo de diagnóstico e terapias. Desta feita, se faz necessário que os profissionais da atenção primária estejam familiarizados com o manejo da doença para uma intervenção mais assertiva (Ferré; Perez, 2018).

Entre os principais sintomas, estão diarreia, dor abdominal, lesões irregulares, perda de peso e sangramento retal, sendo este último menos comum (Seyedian; Nokhostin; Malamir,

2019). Como consequência dos sintomas, pode ser ressaltado um maior risco de ansiedade e depressão em pacientes acometidos com a DC, pois estas desordens, embora sejam comuns a muitas doenças crônicas, estão diretamente ligadas à relação entre o “eixo intestino-cérebro”, tornando o paciente mais suscetível ao desenvolvimento de desordens psiquiátricas (Bisgaard *et al.*, 2022).

Dentre outros aspectos fisiopatológicos da DC, o excesso de infiltração de leucócitos, associado a um nível exacerbado de citocinas pró-inflamatórias, faz com que seja necessária uma terapia medicamentosa à base de imunomoduladores e supressores, com a finalidade de diminuir a atividade do sistema imune. Esse tipo de tratamento farmacológico pode, por sua vez, trazer uma série de complicações como risco de infecções e o surgimento de malignidade (Verburgt *et al.*, 2021)

Diversas estratégias têm sido utilizadas para o tratamento da DC, dentre elas o uso de agentes farmacológicos que estão disponíveis no mercado, tais como: mesalazina [5-ASA]; esteroides localmente ativos como budesonida, corticosteroides sistêmicos, tiopurinas, azatioprina [AZA] e mercaptopurina [MP]; metotrexato [MTX]; e terapias biológicas (como fator de necrose tumoral [TNF], anti-integrinas e anti-interleucina [IL]) (Gomollón *et al.*, 2017). No entanto, estudos apontam que a associação de fármacos, aliada à dietoterapia, pode contribuir para o controle e a manutenção do estado de remissão da DC. No entanto, são necessários mais estudos para que se estabeleça um consenso quanto à composição dietética no controle e manejo da doença (Limketkai *et al.*, 2019).

Adicionalmente, o uso da medicina alternativa tem contribuído muito para os tratamentos não convencionais em pacientes com DC. Essa prática pode abranger suplementos fitoterápicos, dietéticos e probióticos, por exemplo. No entanto, ainda é difícil avaliar uma melhora significativa com essas terapias, tendo como motivações o desconhecimento do assunto por parte dos profissionais; o medo da utilização desse método; e a falta da informação sobre o uso por parte dos pacientes (Seminário, 2022).

Estudos têm apontado que a utilização de algumas estratégias dietéticas podem agir benéficamente no perfil antiinflamatório, antioxidante (Schneider *et al.*, 2017), manutenção da remissão da doença (Seminário, 2022; Torres *et al.*, 2019) e melhora dos escores de qualidade de vida (Fletcher *et al.*, 2019)

Isto posto, o objetivo do presente estudo é reunir e analisar estratégias nutricionais e seu impacto terapêutico nos sintomas, controle e manutenção do seu estado de remissão em

peças com DC, bem como tornar mais evidente a potencialidade destas para a comunidade científica e profissionais da saúde.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, com o propósito de responder a seguinte pergunta norteadora: “Quais estratégias nutricionais e quão eficazes elas são, para o tratamento da doença de Crohn?”. Além disso, visa identificar e analisar os resultados de estudos sobre a utilização de diferentes estratégias nutricionais na doença de Crohn. A revisão integrativa consistiu nos seguintes passos: (1) elaboração da pergunta norteadora, (2) busca ou amostragem na literatura, (3) coleta de dados, (4) análise crítica dos estudos incluídos, (5) discussão dos resultados e (6) apresentação da revisão integrativa.

A pesquisa científica foi realizada nas bases de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed), no período de agosto a setembro de 2023. Para isso, foram utilizadas as palavras-chaves como descritores em saúde (DecS) “Crohn's disease AND nutritional therapy”, “Crohn's disease AND nutritional supplement”, “Crohn's disease AND nutraceuticals”, “Crohn's disease AND functional Foods”, com o auxílio do operador booleano AND.

Como critério de inclusão, foram utilizados os estudos publicados em periódicos nacionais e internacionais, disponíveis na íntegra e gratuitamente, que tratem do tema especificamente. Foram excluídos conteúdos duplicados, que tangenciassem da pergunta norteadora, revisões de literatura, teses, dissertações, trabalhos com gestantes e com animais (Quadro1).

Os estudos foram pesquisados em cada base de dados, filtrados e submetidos às etapas: (1) leitura de títulos; (2) leitura de resumos; (3) exclusão de duplicatas; (4) leitura na íntegra; e que os resultados foram expostos em um quadro, contendo autor, objetivo, metodologia, resultados e conclusões.

Quadro 1 – Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas bases de dados, PUBMED, LILACS e SCIELO segundo as palavras chaves selecionadas, Brasil 2023

Base de Dados	Palavras chaves cruzadas concomitantemente (como palavras de resumo e como descritores)	Nº de referências obtidas	Resumos analisados	Rferências selecionadas para análise	Selecionados para revisão
PUBMED	Crohn's disease AND nutritional therapy	64	35	14	07
	Crohn's disease AND nutritional supplement	12	09	07	04
	Crohn's disease AND nutraceuticals	12	07	04	04
	Crohn's disease AND functional Foods	05	0	0	0
LILACS	Crohn's disease AND nutritional therapy	0	0	0	0
	Crohn's disease AND nutritional supplement	0	0	0	0
	Crohn's disease AND nutraceuticals	0	0	0	0
	Crohn's disease AND functional Foods	0	0	0	0
SCIELO	Crohn's disease AND nutritional therapy	0	0	0	0
	Crohn's disease AND nutritional supplement	0	0	0	0
	Crohn's disease AND nutraceuticals	0	0	0	0
	Crohn's disease AND functional Foods	0	0	0	0

3 RESULTADOS

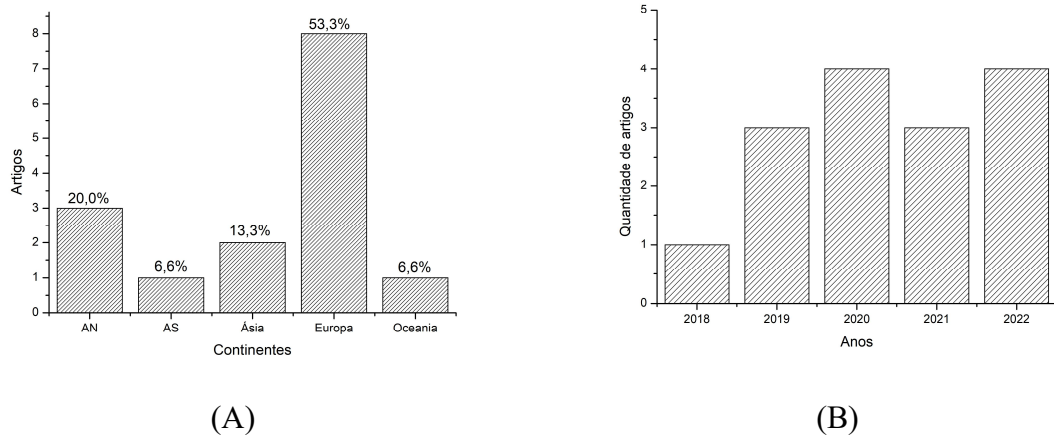
A construção dos resultados deu-se primeiramente com a seleção de artigos, estes encontrados com o auxílio do uso dos descritores apropriados, seguida pela análise dos textos através de uma leitura objetiva e direta de seus respectivos resumos.

Foram excluídos os que se encontravam em desacordo com o tema, os trabalhos que se repetiram e as revisões. Após esse minucioso processo seletivo, os trabalhos que se tornaram aplicáveis passaram por um estudo completo e rigorosa prospecção com ênfase em suas metodologias, resultados e conclusões. As ideias dos autores foram organizadas, de maneira resumida, mas de forma a extrair as informações pontuais que respondiam ou se relacionavam com a pergunta norteadora.

Utilizando-se do critério de relevância do estudo para os tópicos abordados, 15 estudos foram escolhidos, sendo todos no modelo ensaio clínico, tendo sido publicados entre os anos 2018 e 2022, que avaliaram um ou mais estratégias dietéticas, suplementações, fitoterapia e marcadores inflamatórios, para o tratamento e/ou remissão total ou parcial da DC, bem como a melhora da qualidade de vida dos pacientes avaliados.

Conforme apresentado na **Figura 1**, os estudos deste trabalho foram realizados em diversos países, sendo 8 deles na Europa (Alemanha, Bélgica, França, Grécia, Holanda, Itália, Reino Unido) constituindo, a maioria, representantes da Europa ocidental, 3 na América do Norte (EUA), 2 na Ásia (Japão), 1 na América do Sul (Peru) e 1 na Oceania (Nova Zelândia).

Figura 1 – Representação da frequência e percentual de artigos avaliados por continente (A) e quantidade de artigos por ano de publicação (B)

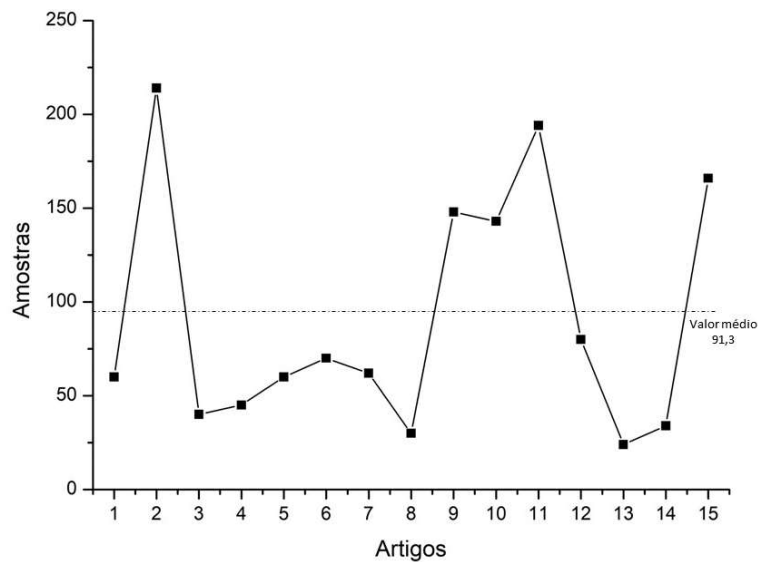


Fonte: autor (2023).

Legenda: AN, América do Norte; AS, América do Sul.

Ao analisarmos o tamanho amostral (**Figura 2**), observou-se que a média das amostras eram de $91,3 \pm 63,7$ pessoas representando uma variação considerável, apresentando valor mínimo de 24 e máximo de 214 participantes, todos apropriados ao desenho da pesquisa.

Figura 2 – Representação da média das amostras



Fonte: autor (2023).

Os tratamentos e estudos da DC revelaram bastante similaridade no que diz respeito aos marcadores avaliados, pois na grande maioria parece haver uma correspondência direta e

positiva nos níveis de proteína C reativa (PCR), estresse oxidativo e calprotectina fecal, tendo este último um alto grau de especificidade para detectar a presença de inflamação intestinal.

Além disso, o estágio da doença e seus altos níveis correspondem diretamente com sintomas, tais como, dor abdominal, diarreia com sangue e sangramento retal, o que justifica alguns dos dados coletados relacionarem este marcador com questionários que avaliam a qualidade de vida do paciente e/ou níveis de atividade da doença.

Para tanto, destacaram-se os instrumentos de Questionário de Qualidade de Vida (QV) da Doença Inflamatória Intestinal (DII), Atividade clínica da doença (Índice Harvey-Bradshaw: HBI) e o índice da atividade da DC (CDAI). Os desfechos positivos, negativos e não significantes dependeram do tipo de intervenção/estratégia utilizada, mas, em sua maioria, a calprotectina fecal encontrava-se em baixos níveis, mostrando uma relação direta entre intervenção e redução da PCR.

As intervenções utilizadas foram as mais diversas possíveis, iniciando-se pelas suplementações de vitaminas como B2 e D, utilização dos probióticos *Symprove* multicepas e kefir, até a utilização de compostos bioativos tais como: *Pistacia Lentiscus*, curcumina e Theracurmin.

As medidas clínicas supracitadas tiveram os seguintes desfechos respectivamente: a suplementação de B2 e *Pistacia lentiscus* demonstrou efeitos favoráveis nos marcadores de estresse oxidativo e perfil anti-inflamatório dos pacientes; Theracurmin apresentou redução significativa da atividade da doença, melhora das características endoscópicas e melhora da cicatrização de lesões anais; já o Kefir se destacou pelo potencial de modular a microbiota intestinal, podendo acarretar em melhora da qualidade de vida do paciente em curto prazo. Os demais suplementos e compostos não apresentaram desfechos significativos ou não tiveram relevância em comparação aos grupos placebos.

Outras estratégias utilizadas foram de caráter dietético, com a utilização de redução da carne vermelha; a implementação da dieta mediterrânea e/ou sua comparação com uma dieta de carboidratos específicos e uma dieta que excluía a DC juntamente com uma nutrição enteral parcial versus uma nutrição enteral exclusiva. Estes modelos buscavam, entre vários objetivos, avaliar o risco de recaída sintomática da doença; redução da atividade clínica da doença; melhora da qualidade de vida do paciente; alcance da remissão/indução; e sustentação da remissão sintomática da doença.

Dentre as estratégias e os objetivos apresentados, trazemos destaque para: intervenção com dieta mediterrânea se mostrando eficaz quanto à melhora da atividade clínica

da doença e a redução de aspectos inflamatórios; dieta de exclusão da doença de Crohn adicionada de nutrição enteral parcial conseguindo sustentar a remissão da doença, o que não ocorreu com a nutrição enteral total por estar associada a alterações persistentes nos metabólitos. As demais estratégias se mostraram ineficazes quanto aos objetivos e/ou sem significância.

Quadro 2 – Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, de acordo com os autores, ano de publicação, país, objetivo, métodos, resultados e principais conclusões, Brasil, 2023

Nº	Autor (Ano)/País	Objetivo da pesquisa	Métodos	Resultados	Principais conclusões
1	Papada <i>et al.</i> (2018)/Grecia	O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos de um suplemento natural de <i>Pistacia lentiscus</i> (PL) sobre biomarcadores de estresse oxidativo e caracterizar os perfis de aminoácidos (AA) livres de plasma de pacientes com DII ativa.	<p>Tipo de estudo: Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.</p> <p>Amostra: homens e mulheres, com idades entre 18 e 67 anos, com diagnóstico de DII (doença de Crohn (DC) N = 40 e colite ulcerativa (CU) N = 20).</p> <p>Intervenção: O grupo PL recebeu um suplemento natural de PL na dose de 2,8 g por dia (quatro comprimidos x 700 mg PL), enquanto o grupo placebo recebeu comprimidos de placebo idênticos.</p> <p>Duração: 3 meses.</p> <p>Marcadores avaliados: Plasma oxidado, lipoproteína de baixa densidade (oxLDL), oxidabilidade sérica total e ácido úrico sérico foram avaliados no início do estudo e no acompanhamento. Foram calculadas as proporções OxLDL/LDL e oxLDL/Lipoproteína de alta densidade (HDL).</p>	Os níveis de LDL/oxLDL diminuíram significativamente em pacientes com DC, e a diferença nas alterações médias entre os grupos placebo e intervenção foi significativa ($p < 0,05$). Outro resultado interessante foi a redução nas proporções de oxLDL/LDL e oxLDL/HDL no grupo PL em comparação com o grupo placebo, no entanto neste estudo de pacientes com DC ativa, não foram relatadas alterações significativas nos AAs dietéticos e isso foi acompanhado por nenhuma alteração significativamente diferente nos AAs livres de plasma entre os grupos no início do estudo e no acompanhamento.	Os autores demonstraram, pela primeira vez, que o PL poderia exibir efeitos favoráveis em biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes com DC ativa, o que poderia ser de importância clínica.
2	Albenberg <i>et al.</i> (2019)/EUA	Determinar se o consumo reduzido de carnes vermelhas e processadas diminui o risco de recaída sintomática da DC, analisando os resultados do estudo <i>Food and Crohn's</i>	<p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.</p> <p>Amostra: 214 indivíduos, sendo 164 mulheres e 50 homens.</p> <p>Intervenção: Os participantes designados aleatoriamente para a dieta de intervenção (doravante denominado</p>	Durante o estudo, os grupos com alto consumo de carne relataram consumo de 2 ou mais porções de carne vermelha ou processada durante 98,5% das semanas observadas, em comparação com 18,8% das semanas para o grupo com baixo consumo de	Este ensaio clínico randomizado mostrou que a redução substancial do consumo de carne vermelha e processada entre pacientes com DC assintomática não foi eficaz na redução do tempo até a recaída sintomática. Com base nestes

		<p><i>Disease Exacerbation Study (FACES).</i></p>	<p>grupo com baixo teor de carne) foram instruídos a seguir sua dieta habitual com os critérios adicionais: (1) consumir no máximo 1 porção por mês de carne vermelha ou carne processada e (2) consumir no mínimo 500 ml de água por dia. Os participantes designados aleatoriamente para a dieta controle (doravante denominado grupo rico em carne) foram instruídos a seguir sua dieta habitual com os critérios adicionais: (1) consumir um mínimo de 2 porções de carne vermelha ou carne processada por semana e (2) consumir no mínimo 500 ml de água por dia.</p> <p>Duração: 49 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: determinar se uma dieta que reduz o consumo de carne vermelha e processada diminui o risco de recaída sintomática da DC, além disso foram avaliados os níveis fecais de calprotectina.</p>	<p>carne. Qualquer recaída, moderada a grave, ocorreu em 62% dos participantes do grupo com alto consumo de carne e em 42% dos participantes do grupo com baixo teor de carne. Não houve diferenças significativas ($p < 0,05$) no tempo para qualquer recaída ou moderada/grave.</p>	<p>resultados, não há evidências suficientes para recomendar a redução do consumo de carne vermelha e processada apenas com o propósito de melhorar os resultados da DC, embora possa haver algum benefício para outras condições de saúde.</p>
3	<p>Bjarnason; Sessão; Hayee (2019)/ Reino Unido</p>	<p>Avaliar a eficácia de um probiótico multi-cepa (Symprove™, Symprove Ltd, Farnham, Reino Unido) em questões de qualidade de vida e inflamação intestinal em pacientes com CU e DC assintomáticas.</p>	<p>Tipo de estudo: Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.</p> <p>Amostra: Pacientes com idade entre 18 e 70 anos, diagnosticados pelo menos 6 meses antes do estudo, divididos em dois grupos com 40 pacientes cada. Não relata o sexo dos pacientes.</p> <p>Intervenção: autoadministração de 1 mL/kg todas as manhãs em jejum, para o grupo placebo e o grupo symprove.</p> <p>Duração: 4 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: Questionário de Qualidade de Vida (QV) da DII entre</p>	<p>Não houve alterações significativas em nenhum dos parâmetros de resultados medidos, mas houve um sinal claro de que o probiótico pode ser antiinflamatório em pacientes com CU quiescente.</p>	<p>Este probiótico multi-cepas está associado à diminuição da inflamação intestinal em pacientes com CU, mas não em DC e é bem tolerado. Mais pesquisas são necessárias para verificar se o probiótico reduz a incidência de recidivas clínicas em pacientes assintomáticos com DII.</p>

			probiótico vs. placebo na semana 4 e alteração nos resultados laboratoriais, incluindo calprotectina fecal (FCAL).		
4	Yılmazı; Dolar; Ozpinar (2019)/ Burse e Peru	Investigar os efeitos do consumo de kefir na microflora fecal e nos sintomas de pacientes com Doença de Cronh e Colite ulcerativa.	<p>Tipo de estudo: estudo randomizado aberto controle, estudo prospectivo, unicêntrico.</p> <p>Amostra: 45 pacientes, dos quais 23 são do sexo masculino e 22 do sexo feminino, sem referência a idade.</p> <p>Intervenção: Quarenta e cinco pacientes com DII foram classificados em dois grupos: 25 para tratamento e 20 para controle, sob administração de kefir na dosagem de 400 mL/dia.</p> <p>Duração: durante 4 semanas, dia e noite.</p> <p>Marcadores avaliados: O conteúdo de <i>Lactobacillus</i> e <i>Lactobacillus kefir</i>, nas fezes foi quantificado por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real antes e depois do consumo. Dor abdominal, distensão abdominal, frequência de evacuações, consistência das fezes e pontuações de sensação de bem-estar foram registradas diariamente pelos pacientes em diários.</p>	Uma contagem de 5×10^7 UFC/mL de bactérias lácticas foi encontrada em uma amostra de kefir como a contagem média total. A carga bacteriana de <i>Lactobacillus</i> nas fezes de todos os indivíduos do grupo de tratamento ficou entre 10^4 e 10^9 UFC/g, e a primeira e a última medidas foram estatisticamente significativas ($p=0,001$ na colite ulcerativa e $p=0,005$ na doença de Crohn (DC)). A carga bacteriana de <i>L. kefir</i> nas fezes de 17 indivíduos foi medida entre 10^4 e 10^6 UFC/g. Para pacientes com DC, houve uma diminuição significativa na velocidade de hemossedimentação e na proteína C reativa, enquanto a hemoglobina aumentou e, nas últimas 2 semanas, os escores de inchaço foram significativamente reduzidos ($p = 0,012$) e os escores de sensação de bem-estar aumentaram ($p = 0,032$).	De acordo com os dados encontrados, o consumo de kefir pode modular a microbiota intestinal, e o consumo regular de kefir pode melhorar a qualidade de vida do paciente em curto prazo.
5	Laing <i>et al.</i> (2020)/ Nova Zelândia	Investigar os efeitos do suplemento nutricional (Lester's Oil ®) em ambos os ensaios, em particular a extensão em que estes ácidos graxos e vitamina D foram absorvidos e utilizados, e se os marcadores inflamatórios	<p>Tipo de estudo: Ensaios duplo-cego randomizados, controlado por placebo com cruzamento.</p> <p>Amostra: dois grupos de 30, com idades de 20 a 65 anos, com uniformidade de gênero.</p> <p>Intervenção: Os participantes foram alocados aleatoriamente nos grupos A</p>	O suplemento aumentou significativamente os níveis séricos nos grupos saudáveis e DC para ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DHA), índice de ômega-3 e vitamina D. As medidas de PCR e calprotectina não mostraram evidências de efeito do tratamento	O suplemento nutricional aumentou os níveis séricos dos principais PUFAs N-3 e vitamina D em ambas as populações, mostrando que a preparação estava prontamente biodisponível. Porém, as medidas de PCR e calprotectina não mostraram evidência de efeito do tratamento

		<p>PCR e calprotectina fecal foram modificados por esta intervenção.</p>	<p>ou B. Em cada período de intervenção (quatro semanas para a população saudável e seis semanas para a população DC, respectivamente), o grupo A recebeu primeiro o placebo, enquanto o grupo B recebeu primeiro o suplemento nutricional. Após um período de eliminação (quatro semanas para os indivíduos saudáveis e seis semanas para os indivíduos com DC, respectivamente), o grupo A recebeu o suplemento e o grupo B recebeu o placebo.</p> <p>Duração: 18 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: níveis séricos de ácidos graxos e vitamina D, PCR plasmática e calprotectina fecal (CF).</p>	<p>sobre a inflamação, no entanto, a estimativa do modelo foi imprecisa para ambos os resultados.</p>	<p>sobre a inflamação, no entanto, a estimativa do modelo foi imprecisa para ambos os resultados. Portanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar potenciais efeitos de inflamação.</p>
6	<p>Von Martels <i>et al.</i> (2020)/ Holanda</p>	<p>Analisar os efeitos da riboflavina nos escores clínicos de doenças, circulantes biomarcadores inflamatórios e status redox sistêmico, bem como a composição e funcionalidade da microbiota fecal.</p>	<p>Tipo de estudo: Estudo prospectivo de intervenção clínica.</p> <p>Amostra: 70 pacientes, entre 19 e 67 anos, sendo 48 mulheres e 22 homens, com DC.</p> <p>Intervenção: Os pacientes receberam 100 mg de riboflavina por cápsula diariamente durante 3 semanas</p> <p>Duração: 3 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: Atividade clínica da doença [Índice Harvey-Bradshaw: HBI], biomarcadores séricos de inflamação e <i>status redox</i> [tióis livres de plasma], composição taxonômica e funcionalidade do microbioma fecal [hibridização <i>in situ</i> fluorescente: FISH; e sequenciamento <i>shotgun metagenômico</i>: MGS], foram</p>	<p>Em pacientes com baixos níveis de calprotectina fecal [CF], a IL-2 diminuiu, e em pacientes com níveis elevados de CF, a proteína C reativa [PCR] foi reduzida e os tióis livres aumentaram significativamente após a suplementação. Além disso, o HBI foi significativamente diminuído pela suplementação de riboflavina. A suplementação de riboflavina levou à diminuição de <i>Enterobacteriaceae</i> em pacientes com baixos níveis de FC, conforme determinado pelo FISH; no entanto, a análise MGS não mostrou efeitos na diversidade, taxonomia ou vias metabólicas do microbioma fecal.</p>	<p>Três semanas de suplementação de riboflavina resultaram em redução do estresse oxidativo sistêmico, efeitos antiinflamatórios mistos e redução dos sintomas clínicos [HBI]. A análise FISH mostrou diminuição de <i>Enterobacteriaceae</i> em pacientes com DC com baixos níveis de CF, embora isso não tenha sido observado na análise MGS. O estudo demonstrou que a suplementação de riboflavina tem vários efeitos antiinflamatórios e antioxidantes na DC.</p>

			analisados antes e após a intervenção com riboflavina.		
7	Bommel <i>et al.</i> (2020)/ França	Investigar a eficácia da curcumina versus placebo na prevenção da recorrência pós-operatória de DC	<p>Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado, duplo-cego.</p> <p>Amostra: 62 pacientes, adultos (idade >18 anos).</p> <p>Intervenção: Os pacientes foram randomizados para receber 2 cápsulas contendo 500 mg de curcumina três vezes ao dia (ou seja, 3 g/dia) ou placebos idênticos durante 6 meses. Curcumina, uma preparação de curcumina com 95% de pureza e cápsulas de placebo idênticas foram adquiridas (Europhartec, Lempdes, França). Os pacientes também foram tratados com azatioprina oral, 2–2,5 mg/kg/dia.</p> <p>Duração: 6 meses.</p> <p>Marcadores avaliados: Foram coletados dados sobre o índice de atividade da DC, resultados de exames laboratoriais e respostas a questionários de qualidade de vida durante esse período de 6 meses. O desfecho primário foi a recorrência pós-operatória de DC em cada grupo (pontuação do índice de Rutgeerts ≥ 2) no mês 6 (determinado pela leitura central). Uma análise provisória (intenção de tratar) foi agendada após 50% dos pacientes terem sido inscritos.</p>	No mês 6, a recorrência pós-operatória (pontuação do índice de Rutgeerts ≥ 2) ocorreu em 18 pacientes (58%) que receberam curcumina e 21 pacientes (68%) que receberam placebo. Uma proporção significativamente maior de pacientes que receberam curcumina (55%) teve recorrência grave de DC (pontuação do índice de Rutgeerts ≥ 3) do que pacientes que receberam placebo (26%). Observamos uma recorrência clínica de DC (pontuação do índice de atividade de DC >150) no mês 6 em 45% dos pacientes que receberam placebo e 30% dos pacientes que receberam curcumina. Os escores de qualidade de vida no mês 6 não diferiram significativamente entre os grupos. Eventos adversos graves ocorreram em 6% dos pacientes que receberam placebo e 16% dos pacientes que receberam curcumina.	Num ensaio clínico randomizado de pacientes que foram submetidos a cirurgia para DC e receberam tratamento com tiopurina, descobrimos que a curcumina não foi mais eficaz do que o placebo na prevenção da recorrência da DC. Não houve diferenças significativas entre os grupos na qualidade de vida ou eventos adversos graves. O estudo foi interrompido após análise provisória devido à futilidade.
8	Sugimoto <i>et al.</i>	Investigar a eficácia e segurança do Theracurmin® em pacientes com DC.	Tipo de estudo: randomizado, duplo-cego e multicêntrico.	No grupo Theracurmin®, foi observada uma redução significativa na atividade clínica da doença na	Theracurmin® apresenta eficácia clínica e endoscópica significativa, juntamente com um perfil de

	(2020)/ Japão		<p>Amostra: 30 pacientes, ambos os sexos, com idade entre 20 a 60 anos.</p> <p>Intervenção: Theracurmin[®] (360 mg/dia, n = 20) ou placebo (n = 10) foi administrado a pacientes com doença de Crohn ativa leve a moderada</p> <p>Duração: 12 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: A eficácia do agente foi avaliada mediante remissão clínica e endoscópica, a cicatrização de lesões anais e os níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios.</p>	<p>semana 12 em relação à semana 0. Na análise de intenção de tratar, as taxas de remissão clínica foram de 35%, 40% e 40% nas semanas 4, 8 e 12, respectivamente, que foram significativamente mais altas do que aquelas no grupo placebo. Além disso, foi observada redução na gravidade endoscópica da doença de Crohn na semana 12 no grupo Theracurmin[®]. As taxas de remissão endoscópica foram de 15% e 0% nos grupos Theracurmin[®] e placebo, respectivamente. A cicatrização significativa das lesões anais foi observada na semana 8 no grupo Theracurmin[®]. Nenhum evento adverso grave foi observado em nenhum dos grupos ao longo do estudo.</p>	<p>segurança favorável em pacientes com doença de Crohn ativa leve a moderada.</p>
9	Chicco <i>et al.</i> (2021)/ Itália	<p>Analisar o impacto da dieta mediterrânea (DM) no estado nutricional, esteatose hepática, atividade clínica da doença e qualidade de vida (QV) na DII pacientes.</p>	<p>Tipo de estudo: Ensaio clínico prospectivo e intervencionista.</p> <p>Amostra: 148 pacientes com Doenças inflamatórias intestinais (DII), sendo 84 com CU e 58 com DC, de ambos os sexos e com idade mediana entre 48 a 52 anos.</p> <p>Intervenção: O aconselhamento nutricional foi realizado por nutricionista buscando hábitos alimentares incorretos e orientando os pacientes com o objetivo de melhorar a adesão à DM e redistribuir os nutrientes por meio de 3 refeições principais e 2 lanches leves durante o dia. Dieta</p>	<p>Os pacientes com DC e CU aderentes à dieta melhoraram o IMC e a circunferência da cintura. Além disso, o número de pacientes afetados por esteatose hepática de qualquer grau foi significativamente reduzido em ambos os grupos após intervenção dietética. Finalmente, após 6 meses de dieta, menos pacientes com CU e DC com terapia estável apresentaram doença ativa e biomarcadores inflamatórios elevados. A dieta mediterrânea melhorou a qualidade de vida tanto na CU quanto na DC, mas nem o perfil lipídico sérico nem a</p>	<p>Uma redução significativa dos parâmetros relacionados à desnutrição e à esteatose hepática foi observada em pacientes com DC e CU após intervenção dietética de curto prazo baseada na adoção de DM, e isso foi associado a uma melhora espontânea da atividade da doença e dos marcadores inflamatórios.</p>

			<p>hipocalórica foi administrada na presença de obesidade. Em todos os demais casos foi prescrita dieta isocalórica.</p> <p>Duração: 6 meses.</p> <p>Marcadores avaliados: O índice de massa corporal (IMC), composição tecidual corporal, esteatose e função hepática, perfil lipídico sérico, atividade clínica da doença e biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa e calprotectina fecal), foram coletados no início do estudo (T0) e comparados com aqueles obtidos após 6 meses (T180) para avaliar o impacto do DM.</p>	função hepática foram modificados pela dieta.	
10	De Bruyn <i>et al.</i> (2021)/ Holanda e Bélgica	Determinar se altas doses de vit. D previnem a recorrência pós-operatória de DC.	<p>Tipo de estudo: Estudo randomizado</p> <p>Amostra: 143 pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos.</p> <p>Intervenção: Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber semanalmente 25.000 UI de vitamina D3 (colecalfiferol em frascos orais de 1 mL, D-Cura; Laboratoires SMB, Bruxelas, Bélgica) ou frascos de placebo comparáveis (Laboratoires SMB).</p> <p>Duração: 26 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: Parâmetros laboratoriais e clínicos, e foram submetidos à ileocolonoscopia na 26ª semana. O desfecho primário foi a recorrência endoscópica (pontuação de Rutgeerts modificada, ≥ 2, avaliada por leitores cegos) em 26 semanas. Os</p>	No grupo da vitamina D, os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D aumentaram do início do estudo para semana 26, enquanto o grupo do placebo permaneceu significativamente inalterado ($p > 0,05$). Na análise de intenção de tratar, a proporção de pacientes com recorrência endoscópica em 26 semanas não diferiu significativamente entre o grupo de vitamina D versus o grupo placebo. A taxa cumulativa de recorrência clínica não diferiu significativamente entre os grupos. A qualidade de vida melhorou ligeiramente ao longo do tempo em ambos os grupos, mas não diferiu significativamente. Houve	Altas doses de vitamina D, em comparação com placebo, não reduziram a incidência de recorrência endoscópica ou clínica pós-operatória de DC em pacientes submetidos à ressecção ileocolônica com anastomose ileocolônica.

			desfechos secundários incluíram recorrência clínica (índice de atividade da doença de Crohn, ≥ 220), qualidade de vida (medida pelo 36-Item Short Form Health Survey, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire e EuroQol, um questionário de 5 dimensões) e desfechos associados a concentração sérica basal de vitamina D.	poucos eventos adversos em ambos os grupos.	
11	Lewis <i>et al.</i> (2021)/EUA	Este estudo comparou a eficácia da Dieta de Carboidratos Específicos (SCD) com a dieta mediterrânea (DM) como tratamento para a doença de Crohn (DC) com sintomas leves a moderados.	<p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, cego.</p> <p>Amostra: 194 pacientes, adultos (idade >18 anos), ambos os sexos, com DC.</p> <p>Intervenção: 93 participantes designados aleatoriamente para consumir o DM e 101 para o SCD. Durante as primeiras 6 semanas do estudo, os participantes receberam semanalmente refeições preparadas (café da manhã, almoço, jantar e 2 lanches por dia) consistentes com a dieta designada. As refeições foram com base em cardápios desenvolvidos em consulta com os nutricionistas do estudo. As mulheres receberam 2.500 kcal/d e os homens 3.000 kcal/d. Os participantes não eram obrigados a consumir todos os alimentos. Os participantes designados para o SCD receberam uma dieta inicial de 3 dias. As refeições foram projetadas para serem aquecidas no forno ou no micro-ondas. Após as primeiras 6 semanas, os participantes foram orientados sobre</p>	O estudo randomizou 194 pacientes e 191 foram incluídos nas análises de eficácia. A porcentagem de participantes que alcançaram remissão sintomática na semana 6 não foi superior com a SCD. A resposta CF foi alcançada em 8 dos 23 participantes com SCD e em 4 dos 13 participantes com DM. A resposta da PCR foi alcançada em 2 dos 37 participantes com SCD e em 1 dos 28 participantes com DM.	A SCD não foi superior à DM em alcançar remissão sintomática, em relação à CF e a PCR. A resposta da PCR foi incomum. Diante desses resultados, pela maior facilidade de seguimento do DM e outros benefícios à saúde, esta estratégia pode ser preferida à SCD para a maioria dos pacientes com DC com sintomas leves a moderados.

			<p>como comprar e/ou preparar suas próprias refeições e lanches. Os participantes receberam orientações sobre planejamento de refeições por meio do site do estudo DINE-CD</p> <p>Duração: 12 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: PCR e CF</p>		
12	Ghiboub <i>et al.</i> (2022)/EUA	Avaliar a indução da remissão e a sustentação da remissão através de dieta de exclusão, nutrição enteral parcial e nutrição enteral exclusiva.	<p>Tipo de estudo: Estudo prospectivo randomizado.</p> <p>Amostra: 80 amostras fecais de crianças com DC leve a moderada</p> <p>Intervenção: O estudo foi separado em 2 grupos, sendo o primeiro a base de uma dieta de exclusão da doença de Crohn (CDED) mais nutrição enteral parcial (PEN). O segundo grupo recebeu uma dieta a base de nutrição enteral exclusiva, ambas com Modulen®.</p> <p>Duração: 12 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: Os metabólitos foram medidos por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa. A análise ortológica da Enciclopédia de Genes e Genomas do Metagenoma Kyoto foi realizada para investigar a abundância funcional diferencial de genes envolvidos em vias metabólicas específicas.</p>	<p>Uma diminuição na síntese de quinurenina e succinato e um aumento em N-α-acetil-arginina caracterizaram CDED + PEN, enquanto alterações no metabolismo lipídico caracterizaram EEN, especialmente refletidas por níveis mais baixos de ceramidas. Em contraste, os metabólitos fecais foram comparáveis às amostras basais/W0. As crianças CDED + PEN mantiveram alterações no metaboloma até S12. Em contraste, as crianças do grupo EEN, que retomaram a dieta livre após a semana 6, não o fizeram. O metaboloma de CDED+PEN diferiu do EEN nas vias das purinas, pirimidinas e esfingolípides. Foi detectada uma abundância diferencial significativa em vários genes envolvidos nestas vias.</p>	<p>A remissão induzida por CDED+PEN e EEN está associada a alterações significativas nos metabólitos associados à doença inflamatória intestinal, como quinurenina, ceramidas, aminoácidos e outros. A remissão sustentada com CDED+PEN, mas não com EEN, foi associada a alterações persistentes nos metabólitos.</p>
13	Kita <i>et al.</i>	Investigar a eficácia e segurança da adrenomedulina em pacientes com DC.	<p>Tipo de estudo: randomizado, multicêntrico e duplo-cego.</p>	<p>Não foram observadas diferenças nos desfechos primários ou secundários entre os três grupos na 8ª semana. As</p>	<p>Neste ensaio, observamos uma diminuição duradoura (24 semanas) no CDAI nos grupos tratados com</p>

	(2022)/ Japão		<p>Amostra: 24 pacientes, com idade entre 18 a 75 anos, de ambos os sexos.</p> <p>Intervenção: Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos e receberam uma infusão de 10 ou 15 ng/kg/min de adrenomedulina ou placebo por 8 horas por dia durante 7 dias.</p> <p>Duração: 24 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: As alterações no índice da atividade da DC (CDAI), avaliação endoscópica utilizando uma pontuação simples para DC (SESCD), calprotectina fecal, exames de sangue imunquímicos (FIT) e PCR foram analisadas.</p>	<p>alterações no CDAI no grupo placebo diminuíram gradualmente e desapareceram às 24 semanas, mas as dos grupos tratados com adrenomedulina (grupo de 10 ou 15 ng/kg/min) permaneceram em níveis estáveis durante 24 semanas. Portanto, uma diferença significativa foi observada entre os grupos tratados com placebo e adrenomedulina às 24 semanas no modelo de efeitos mistos. Observamos eventos adversos leves causados pelo efeito vasodilatador da adrenomedulina.</p>	<p>adrenomedulina. A adrenomedulina pode ser benéfica para a DC resistente a produtos biológicos, mas são necessárias mais pesquisas.</p>
14	Marques <i>et al.</i> (2022)/ Alemanha	<p>Avaliar os impactos da terapia nutricional enteral parcial (NEP), na pesquisa de biomarcadores de DC, especialmente em pacientes em remissão.</p>	<p>Tipo de estudo: Estudo de intervenção controlado, não randomizado</p> <p>Amostra: 34 amostras sanguíneas de pacientes com DC. Os pacientes com idade entre 7 e 18 anos, sendo 44% do sexo feminino, que estavam em remissão ou apresentavam atividade leve da doença.</p> <p>Intervenção: O grupo recebeu uma fórmula à base de caseína durante 12 meses (aproximadamente 25% das necessidades energéticas diárias estimadas).</p> <p>Duração: 12 meses.</p> <p>Marcadores avaliados: investigou-se a correlação de metabólitos com marcadores de inflamação, incluindo taxa de hemossedimentação, PCR e calprotectina fecal, usando</p>	<p>Os resultados mostram diferença substancial entre os grupos PEN e não-PEN no metaboloma de pacientes com DC em remissão ou com atividade leve da doença. Além disso, cerca de 25% dos marcadores detectados neste estudo permanecem não caracterizados, dos quais alguns foram intimamente correlacionados com marcadores inflamatórios ou metabólitos-chave no estudo do impacto da terapia com PEN; portanto, os resultados não puderam ser totalmente interpretados.</p>	<p>A diversidade de metabólitos detectados pela técnica não direcionada, em pacientes pediátricos com DC, aponta para novas oportunidades de aplicação da metabolômica em pesquisa de biomarcadores e na compreensão das vias mecanicistas envolvidas na doença. Mais estudos são necessários em pacientes com uma gama mais ampla de atividade da doença e marcadores inflamatórios anormais para explorar se os presentes achados e abordar sua possível contribuição para a etiopatogenia da DC.</p>

			cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), juntamente com espectrometria de massa de alta resolução (HRMS).		
15	Truyens <i>et al.</i> (2022)/ Bélgica	Determinar os efeitos da suplementação de 5-hidroxitriptofano na fadiga em pacientes com DII inativa.	<p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo cego</p> <p>Amostra: 166 pacientes com DII, adultos (idade > 18 anos).</p> <p>Intervenção: Foi administrado de forma cruzada 100 mg de 5-hidroxitriptofano oral ou placebo duas vezes ao dia durante 2 períodos consecutivos de 8 semanas.</p> <p>Duração: 8 semanas.</p> <p>Marcadores avaliados: alterações nos metabólitos séricos do triptofano, escala de avaliação funcional da fadiga (fVAS) da terapia de doenças crônicas e pontuações para depressão, ansiedade e estresse. O efeito da intervenção sobre os desfechos foi avaliado por modelagem linear mista.</p>	Apresentou um aumento significativo no 5-hidroxitriptofano sérico e serotonina quando comparados com o placebo. A proporção de pacientes que atingiram redução $\geq 20\%$ no fVAS foi semelhante nos pacientes tratados com placebo (37,6%) e 5-hidroxitriptofano (35,6%). A redução do fVAS e o aumento da escala de Avaliação Funcional da Fadiga da Terapia de Doenças Crônicas foram ambos comparável entre o tratamento com 5-hidroxitriptofano e o tratamento com placebo, bem como alterações nos escores de depressão, ansiedade e estresse.	Apesar de um aumento significativo nos níveis séricos de 5-hidroxitriptofano e serotonina, o 5-hidroxitriptofano oral não modulou melhor a fadiga relacionada à DII do que o placebo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: AA, aminoácidos livres; CDAI, índice da atividade da doença de Crohn; CDED, dieta de exclusão da doença de Crohn; CF, calprotectina fecal; CU, colite ulcerativa; DC, doença de Crohn; DII, doença inflamatória intestinal; DM, dieta mediterrânea; EEN, nutrição enteral exclusiva; FACES, *Food and Crohn's Disease Exacerbation Study*; FIT, exames de sangue imunoquímicos; FISH, hibridização *in situ* fluorescente; fVAS, escala de avaliação funcional da fadiga; HBI, Índice Harvey-Bradshaw; HPLC, cromatografia líquida de alta eficiência; HRMS, espectrometria de massa de alta resolução; IMC, índice de massa corporal; MGS, *shotgun metagenômico*; PEN, nutrição enteral parcial; PL, *Pistacia lentiscus*; QV, questionário de qualidade de vida; SCD, dieta de carboidratos específicos; SESCD, avaliação endoscópica utilizando uma pontuação simples para doença de Crohn

4 DISCUSSÃO

4.1 DC e suas particularidades

Conforme elencado na Figura 1A, a maioria dos estudos abordados nesta revisão concentram-se na Europa e na América do Norte. Meyer *et al.* (2023) relatam que a incidência da DC aumentou substancialmente nestes continentes desde o século XX, devido à crescente expansão industrial e urbana, e mudanças no estilo de vida, com impacto direto nos padrões alimentares que foram oriundos do processo de desenvolvimento. Estas evidências apoiam a relação entre a mudança de estilo de vida e o risco do acometimento de pessoas por DC.

Uma vez acometido, o indivíduo experimenta sintomas que variam entre os indivíduos, e ao longo do tempo, mas alguns são comuns, incluindo diarreia persistente, por vezes com presença de sangue; dor abdominal, frequentemente localizada na região inferior direita; perda de peso associada à perda de apetite, náuseas e vômitos; má absorção de nutrientes; e inflamação (Seyedian; Nokhostin; Malamir, 2019).

A abordagem terapêutica na doença de Crohn requer uma visão abrangente que combine estratégias farmacológicas e nutricionais para otimizar a gestão clínica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Gomollón *et al.*, 2017; Limketkai *et al.*, 2019)

A interação complexa entre a inflamação crônica, os sintomas gastrointestinais e as demandas nutricionais na doença de Crohn ressalta a importância de uma estratégia nutricional integrada ao plano terapêutico. Em vista disso, a nutrição desempenha um papel fundamental na modulação da resposta inflamatória, na promoção da cicatrização intestinal e na prevenção da desnutrição associada à doença (Sousa *et al.*, 2019).

Dessa forma, a combinação de estratégias nutricionais personalizadas, que podem incluir modificações dietéticas, a utilização de suplementos, nutracêuticos e exclusão de ingredientes, busca abordar tanto os sintomas clínicos quanto as necessidades nutricionais específicas de cada paciente (Chicco *et al.*, 2021; Ghiboub *et al.*, 2022; Kita *et al.*, 2022; Papada *et al.*, 2018; Sugimoto *et al.*, 2020; Von Martels *et al.*, 2020; Yılmazlı; Dolar; Ozpinar, 2019).

Assim, a sinergia entre essas abordagens pode potencialmente resultar em melhores desfechos clínicos, minimizando os efeitos colaterais dos medicamentos e otimizando a saúde intestinal, refletindo assim na eficácia global do tratamento da doença de Crohn.

4.2.1 Suplementação de Vitamina D e B2

Entre os dados coletados neste trabalho, chamamos atenção para as suplementações de vitamina D e B2.

A hipovitaminose D se destaca como uma das deficiências mais comuns em pacientes acometidos com DC, o que pode desencadear a incidência e progressão da doença (Cushing; Higgins, 2021). Os principais fatores atrelados a esta carência nutricional são: baixa exposição solar, desnutrição, baixa frequência de atividade física, ingestão inadequada do nutriente e menor biodisponibilidade (Ko *et al.*, 2018). Além disso essa carência nutricional pode acarretar uma disfunção do sistema imune e alterações a níveis de estresse oxidativo, implicando na infiltração de macrófagos, que por sua vez aumentam os níveis inflamatórios, através de uma tempestade de citocinas (Berriche-Yahi *et al.*, 2022).

Segundo Li *et al.* (2019), a suplementação de vitamina D parece proporcionar alívio dos sintomas das DII, por possuir propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, além de ser responsável pela recuperação da mucosa intestinal.

Contrariamente aos estudos anteriormente citados, os quais apontaram a relevância e os aspectos positivos do impacto fisiológico da vitamina D, o estudo apresentado por de Bruyn *et al.* (2021) demonstrou que suplementar altas doses dessa vitamina, não foi capaz de reduzir a incidência de recorrência endoscópica ou clínica pós-operatória de DC. Contudo, no estudo desenvolvido por Ko *et al.* (2018), mostra associação entre a relação da atividade da doença e os baixos níveis séricos de vitamina D, porém somente a suplementação não foi suficiente para diminuir os níveis de marcadores inflamatórios inerentes. Ambos os autores discorrem sobre a necessidade de mais estudos de maior porte afim de esclarecer o a relevância deste nutriente no curso do tratamento da doença.

Outra vitamina destacada em pacientes com DC na pesquisa aqui compilada foi a riboflavina (B2), que tem um papel importante na manutenção da saúde humana, participando do metabolismo energético e oxidativo dos microrganismos, além de efeitos antiinflamatórios e antioxidantes (Liu *et al.*, 2023). A riboflavina age de maneira benéfica por meio de absorção e captação sistêmica ou modulação da microbiota, sendo favorecido por um ambiente luminal altamente favorável às bactérias estritamente anaeróbias (Pham *et al.*, 2021).

A partir dos conhecimentos pré-existentes sobre as funcionalidades, abordamos no presente trabalho um estudo produzido por Von Martels *et al.* (2020), que buscava analisar os efeitos da riboflavina nos escores clínicos de doenças, biomarcadores inflamatórios e *status redox*, bem como a composição e funcionalidade da microbiota fecal. O estudo demonstrou que

após três semanas de suplementação houve redução do estresse oxidativo sistêmico, efeitos anti-inflamatórios mistos e redução dos sintomas clínicos. A análise FISH mostrou diminuição de *Enterobacteriaceae* em pacientes com DC com baixos níveis de CF. Contudo, apesar do estudo não tratar diretamente da remissão da DC, a suplementação de riboflavina proporcionou efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes no tratamento da doença.

4.2.2 Probióticos

Como já citado, a disbiose é um dos fatores preponderantes para o surgimento da DC, acarretando dessa forma, uma microbiota disfuncional. Assim sendo, uma das estratégias de recuperação do microbioma é fazer uma suplementação de probióticos. Estes por sua vez, são microrganismos vivos que, ao serem administrados adequadamente, conferem benefícios à saúde intestinal. Este termo refere-se a bactérias produtoras de ácido láctico, presentes em alimentos fermentados, como iogurte e produtos lácteos. Dentre os mais utilizados podemos destacar: os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Zhang *et al.*, 2021).

A utilização de cepas probióticas e/ou produtos contendo probióticos, como Kefir, destacam-se como uma forma terapêutica promissora, além de segura e econômica. Assim como os probióticos, o kefir, é um produto fermentado contendo culturas ativas, vivas da microbiota intestinal, sendo classificado como um tipo de probiótico natural (Ylmaz; Dolar; Özpınar, 2018).

A literatura enfatiza que sua utilização pode afetar os aspectos patoetiológicos da DII. Dessa maneira, a regulação direta da microbiota tem sido estudada como terapia adjuvante à terapia medicamentosa (Jairath; Feagan, 2020).

Diante dos achados, o kefir se mostrou eficaz quanto a melhora na qualidade de vida dos pacientes e na recuperação do microbioma intestinal, porém a utilização do *Symprove* multicepas não apresentou melhoras quanto ao quadro inflamatório, além de não ter sido bem tolerado pelos pacientes com DC. Esse fenômeno se justifica pela presença de metabólitos produzidos pelos microrganismos durante a fermentação a qual, ter corroborado para a maior eficiência do kefir. Estudos metabolômicos precisam ser desenvolvidos para que se possa melhor entender quais bioativos demonstraram maior influência do tratamento da DC.

4.2.3 Fitoterápicos

Outro aspecto interessante ressaltar é a utilização de plantas com propriedades medicinais, usadas para o tratamento e prevenção de doenças. Esse método dá-se devido à busca de recursos naturais alternativos para melhoria da qualidade de vida para diversas patologias. O seu emprego se apresenta de diferentes formas, em especial sendo matéria-prima para drogas e fitoterápicos, chás e macerados (Braga; da Silva, 2021). No entanto, destaca-se que um dos requisitos para um composto ser denominado fitoterápico é que ele seja de origem exclusivamente vegetal (Brasil, 2014).

Desta forma, a *Pistacia lentiscus*, por dispor de substâncias consideradas fitoterápicas, possui papel de redutor de estresse oxidativo no manejo da DC ativa, sendo um achado de grande relevância clínica. Isso se dá devido a esse vegetal possuir compostos fenólicos, que têm como características as suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e cicatrizantes. Assume então um papel protetor na terapêutica das DII, através da regulação de citocinas e enzimas anti-inflamatórias (Papada *et al.*, 2019).

Neste mesmo sentido, a curcumina, nutriente presente no açafrão, é bastante relatada por apresentar efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. No entanto, sua aplicação clínica tem se mostrado limitada devido à sua baixa biodisponibilidade (Chung *et al.*, 2021), o que explica a sua ineficácia na prevenção da recorrência da DC no estudo de Bommelaer *et al.* (2020).

Na busca de melhorar a biodisponibilidade da curcumina, foi desenvolvida o Theracurmin®, formado por micropartículas que contêm o ativo disperso com partículas coloidais (Kanai *et al.*, 2013; Sasaki *et al.*, 2011). Tal tecnologia impactou significativamente em eficácia clínica de pacientes com DC, com relação à indução e manutenção do estado de remissão, bem como na cicatrização de lesões anais, mostrando-se também como composto seguro, no estudo de Sugimoto *et al.* (2020), um dos selecionados para a construção da presente revisão. Além disso, outros estudos como o de Hirose *et al.* (2022), têm sido desenvolvidos no intuito de aumentar a biodisponibilidade deste composto bioativo, através da farmacocinética de diferentes composições, buscando alcançar um maior potencial terapêutico.

4.2.4 Ômega-3

Adicionalmente, os ômega-3 são ácidos graxos poli-insaturados que estão abundantemente disponíveis na natureza, e pertencem a uma categoria de suplementos

conhecida como GRAS (geralmente reconhecido como seguro) (Hathaway *et al.*, 2020). Apresenta como principal característica seus efeitos benéficos relacionados à sua capacidade anti-inflamatória, sendo esta a propriedade mais conhecida, desempenhando um papel regulador da fluidez da membrana. Seus metabolitos exercem uma função de sintetizar diferentes mediadores inflamatórios, tais como, prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), tromboxanos (TX), protetinas e resolvinas (Gutiérrez; Svahn; Johansson, 2019).

Apesar de ser conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias, na pesquisa desenvolvida por Laing *et al.* (2020), o uso de suplemento a base de ômega-3 aumentou sua biodisponibilidade, porém não demonstrou benefícios em níveis inflamatórios, permanecendo inalterados os marcadores de calprotectina fecal e de PCR. Além disso, o estudo destacou-se pela imprecisão quanto aos resultados e que mais pesquisas precisam ser realizadas para uma melhor conclusão.

A revisão realizada por Marton *et al.* (2019), a qual estuda os efeitos dos ácidos graxos nas doenças inflamatórias intestinais, aponta para uma inconsistência quanto aos efeitos deste ácido graxo no tratamento da DC, dado a heterogeneidade de doses, forma de administração e tamanho amostral, apresentando viés em vários estudos clínicos. Os autores corroboram com a ideia de que mais estudos são necessários, numa formatação mais homogênea, para esclarecer a eficácia dos questionamentos destacados.

4.2.5 Adrenomedulina

A adrenomedulina (AM) é um peptídeo vasodilatador presente em tecidos e órgãos, tais como, cardiovasculares, renais, pulmonares entre outros. Possui propriedade vasodilatadora, imunomoduladora e de cicatrização. Apresenta-se em grande quantidade no colón (Kita *et al.*, 2021). Seus primeiros efeitos foram constatados em estudos que simulavam DII em roedores. Entre os principais achados nestes estudos evidencia-se a supressão de citocinas inflamatórias, regeneração do tecido do colón e reconstrução tecidual (Kinoshita *et al.*, 2018).

Quando aplicado no modelo humano, em pacientes com DC, Kita *et al.* (2022), aponta para leves efeitos adversos com relação as propriedades vasodilatadoras, melhora da atividade clínica da DC, mas enfatiza a necessidade de mais estudos afim de constatar os benefícios da AM. Corroborando com esse achado, o estudo de caso realizado por Ashizuka *et al.* (2019), obteve resultados satisfatórios quando associou o tratamento medicamentoso com a

adrenomedolunia, levando o paciente a apresentar remissão em poucos dias de tratamento, promovendo a cicatrização da mucosa.

4.3 Estratégias dietéticas na DC

4.3.1 Dieta mediterrânea

A dieta mediterrânea vem sendo uma das mais utilizadas na atualidade; baseia-se nos padrões alimentares da costa mediterrânea, caracterizando-se por ter como base alimentar um elevado consumo de vegetais, frutas, grãos, azeites, alto consumo de peixes e baixo consumo de carne vermelha e carboidratos simples (Illescas; Rodríguez-Sosa; Gariboldi, 2021).

A interação entre os fitoquímicos, e elevado teor de gordura monoinsaturada e de fibras, apresenta de forma eficaz uma resposta antioxidante e anti-inflamatória (Haskey *et al.*, 2023). Esse tipo de dieta está associada a elevados níveis de bactérias probióticas e baixos níveis de calprotectina fecal (Turpin *et al.*, 2022).

O estudo desenvolvido por Chicco *et al.* (2021) relaciona o uso desta intervenção dietética à melhora de parâmetros clínicos tais como, desnutrição e esteatose hepática em pacientes com DC. Ademais, a adoção da dieta mediterrânea apresentou relação direta com a melhora espontânea da atividade da doença e dos marcadores inflamatórios. Isso se deu por conta do contraste que apresenta a dieta mediterrânea, quando comparada a dieta ocidental, pois a utilização de frutas, vegetais, cereais integrais, azeite, vinho tinto e iogurte, pode ter resultados positivos na DII, prevenindo o surgimento de disbiose por intermédio de cepas anti-inflamatórias. Além do reequilíbrio da microbiota, a recuperação do estado nutricional e a redução da gordura visceral são fatores que impactaram para esse desfecho clínico.

Garcia-Montero *et al.* (2021) trazem em sua revisão achados que permitem concluir que a adesão à DM melhora a inflamação, e recupera a microbiota intestinal, devido aos altos níveis de ácidos graxos polinsaturados (PUFAs), fibras, polifenóis e vitaminas, que são necessárias para alcançar um equilíbrio adequado da microbiota, garantindo a sua diversidade e os benefícios apresentados.

4.3.2 Dieta de exclusão e nutrição enteral parcial

Outra estratégia utilizada foi a aplicada no estudo de Ghiboub *et al.* (2022), que buscou avaliar a indução e a sustentação da remissão através de dieta de exclusão (CDED), a

qual tem como princípio retirar alimentos que desencadeiam a disbiose (gordura, carne vermelha, produtos industrializados, emulsificantes e glúten), associada à nutrição enteral parcial (PEN) e nutrição enteral exclusiva (EEN). No estudo, realizado apenas com o público infantil, eles relataram que a remissão induzida se deu com as duas metodologias empregadas CDED+PEN e EEN, mas que a sua sustentação não foi mantida com a utilização da nutrição enteral exclusiva pela persistência nas alterações dos metabólitos. Levine *et al.* (2019), após um estudo que seguia a mesma metodologia comparativa entre CDED+PEN e EEN, concluíram que a dieta de exclusão associada a nutrição enteral parcial, além de ser melhor tolerada apresentou maior índice de remissão e sustentação da remissão, devido a uma relação significativamente associada ao metabolismo das purinas que regulam o crescimento bacteriano e a proporção dos metabólitos.

Já o estudo publicado por Szczubelek *et al.* (2021), ao analisar a dieta de exclusão na DC com o intuito de induzir a remissão, apontou que a intervenção dietética EEN adotada pela *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ECCO/ESPGHAN), é um tratamento de primeira linha e compara-se com a terapia medicamentosa a base de corticosteroides, apresentando eficácia de 80% no que diz respeito a indução da remissão.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão possibilitou agrupar dados relevantes acerca de tratamentos adjuvantes à base de nutracêuticos e estratégias dietéticas que podem contribuir na eficácia da manutenção do estado de remissão da DC.

Dentre os principais achados, os nutracêuticos e a dieta mediterrânea apresentaram melhoras do perfil de estresse oxidativo e anti-inflamatório, redução da atividade clínica da doença, modulação da microbiota, melhora das características endoscópicas e cicatrização, que de uma forma geral demonstraram efeitos eficazes e benéficos na qualidade de vida de pacientes acometidos por DC. Enquanto, a intervenção mediada pela dieta de exclusão da doença de Crohn associada à nutrição enteral parcial proporcionou a indução e sustentação da remissão da doença.

Os modelos empregados nos estudos clínicos possuíam características heterogêneas, com diferentes métodos de intervenção, dosagens, tempo de duração das pesquisas, bem como uma variedade no modelo e tamanho das amostras. Podendo corroborar

com a necessidade de construção de mais estudos, com características homogêneas para possibilitar a padronização de intervenções mais assertivas quanto ao tratamento da DC.

REFERÊNCIAS

- ADOLPH, T. E.; MEYER, M.; SCHWÄRZLER, J.; MAYR, L.; GRABHERR, F.; TILG, H. The metabolic nature of inflammatory bowel diseases. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 19, p. 753-767, 2022.
- ALBENBERG, L. *et al.* A Diet Low in Red and Processed Meat Does Not Reduce Rate of Crohn's Disease Flares. **Gastroenterology**, v. 157, n. 1, p. 128- 136.e5, 1 jul. 2019.
- ASHIZUKA, S. *et al.* Adrenomedullin: A Novel Therapy for Intractable Crohn's Disease with a Loss of Response to Infliximab. **Internal Medicine**, v. 58, n. 11, p. 1573-1576, 2019.
- BERRICHE-YAHI, N. *et al.* Effets d'une supplémentation orale en vitamine D3 chez des patients atteints de la maladie de Crohn : modulation des phases cliniques poussée/rémission par le profil cytokinique pro-inflammatoire et du stress oxydant. **Annales de Biologie Clinique**, v. 80, n. 1, 2022.
- BISGAARD, T. H.; ALLIN, K. H.; KEEFER, L.; ANANTHAKRISHNAN, A. N.; JESS, T. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. **Nature Reviews**, v. 19, p. 717-726, 2022.
- BJARNASON, I.; SISSION, G.; HAYEE, B. H. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. **Inflammopharmacology**, v. 27, n. 3, p. 465–473, 1 jun. 2019.
- BOMMELAER, G. *et al.* Oral Curcumin No More Effective Than Placebo in Preventing Recurrence of Crohn's Disease After Surgery in a Randomized Controlled Trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 7, p. 1553- 1560.e1, 1 jun. 2020.
- BRAGA, J. C. B.; DA SILVA, L. R. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19 / Consumption of medicinal plants and herbal medicines in Brazil: consumer profile and its relationship with the COVID-19 pandemic. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3831–3839, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 243, de 26 de julho de 2018**. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. 2018.
- CHICCO, F. *et al.* Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 27, n. 1, p. 1–9, 1 jan. 2021.
- CHUNG, H. *et al.* Comparative pharmacokinetics of Theracurmin, a highly bioavailable Curcumin, in healthy adult subjects. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 59, n. 10, p. 684–690, 1 out. 2021.
- COWARD, S. *et al.* Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. **Gastroenterology**, v. 156, p. 1345–1353, 2019.

- CUSHING, K.; HIGGINS, P.D.R. Management of Crohn Disease: A Review. **The Journal of the American Medical Association (JAMA)**, v. 325, n. 1, p. 69-80, 2021.
- DE BRUYN, J. R. *et al.* High-Dose Vitamin D Does Not Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease in a Randomized Placebo-Controlled Trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n. 8, p. 1573- 1582.e5, 1 ago. 2021.
- FERRÉ, M. P. B.; BOSCA-WATTS, M. M.; PÉREZ, M. M. Crohn's disease. **Medicina Clinica**, v. 151, n. 1, p. 26-33, 2018.
- FLETCHER, J. *et al.* The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: mechanism to management. **Nutrients**, v. 11, n. 5, 2019.
- GARCÍA-MONTERO, C. *et al.* Nutritional components in western diet versus mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. implications for health and disease. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 1–53, 1 fev. 2021.
- GOMOLLÓN, F. *et al.* ECCO. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: diagnosis and medical management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, p. 3–25, 2017.
- GUTIÉRREZ, S.; SVAHN, S. L.; JOHANSSON, M. E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, 2019.
- HASKEY, N. *et al.* A Mediterranean Diet Pattern Improves Intestinal Inflammation Concomitant with Reshaping of the Bacteriome in Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. **Journal of Crohn's & colitis**, v. 17, n. 10, p. 1569–1578, 8 nov. 2023.
- HATHAWAY, D. *et al.* Omega 3 fatty acids and COVID-19: A comprehensive review. **Infection and Chemotherapy**, v. 52, n. 4, 2020.
- HIROSE, *et al.* Comparative pharmacokinetics of new curcumin preparations and evidence for increased bioavailability in healthy adult participants. **Int J Clin Pharmacol Ther**, v. 60, n. 12, p. 530-538, 2022.
- ILLESCAS, O.; RODRÍGUEZ-SOSA, M.; GARIBOLDI, M. Mediterranean diet to prevent the development of colon diseases: A meta-analysis of gut microbiota studies. **Nutrients**, v. 13, n. 7, 2021.
- JAIRATH, V.; FEAGAN, B. G. Global burden of inflammatory bowel disease. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, 1 jan. 2020.
- JONES, G. R. *et al.* IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. **Gut**, v. 68, p. 1953–1960, 2019.
- KANAI, M. *et al.* A phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 71, p. 1521-1530, 2013.
- KINOSHITA, Y. *et al.* Subcutaneously administered adrenomedullin exerts a potent therapeutic effect in a murine model of ulcerative colitis. **Human Cell**, v. 32, p. 12-21, 2019.
- KITA, T. *et al.* Adrenomedullin for steroid-resistant ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase-2a clinical trial. **Journal of Gastroenterology**, v. 56, n. 2, p. 147-157, 2021.

- KO, K. H. *et al.* Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease. **Intestinal Research**, v. 17, n. 1, p. 70–77, 1 jan. 2019.
- LAINING, B. B. *et al.* Effects of an omega-3 and vitamin d supplement on fatty acids and vitamin d serum levels in double-blinded, randomized, controlled trials in healthy and crohn's disease populations. **Nutrients**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2020.
- LEVINE, A. *et al.* Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. **Gastroenterology**, v. 157, n. 2, p. 440-450.e8, 1 ago. 2019.
- LEWIS, J. D. *et al.* A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 161, n. 3, p. 837-852.e9, 1 set. 2021.
- LI, X. X. *et al.* Vitamin D deficiency associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: A meta-Analysis of 55 observational studies. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, 23 set. 2019.
- LIMKETKAI, B. N. *et al.* Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. **John Wiley and Sons Ltd**, 8 fev. 2019.
- LIU, L. *et al.* Riboflavin Supplementation Promotes Butyrate Production in the Absence of Gross Compositional Changes in the Gut **Microbiota**. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 38, p. 282-297, 2023.
- LO, C. H. *et al.* Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 20, n. 6, p. e1323-e1337, 2022.
- MARTELS, J. Z. H. *et al.* Riboflavin Supplementation in Patients with Crohn's Disease [the RISE-UP study]. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 5, p. 595-607, 2020.
- MARTON, L. T. *et al.* Omega fatty acids and inflammatory bowel diseases: An overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 19, 2019.
- MEYER, A. *et al.* Food Processing and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A European Prospective Cohort Study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, n. 6, p. 1607- 1616.e6, 1 jun. 2023.
- PAPADA, E. *et al.* Antioxidative efficacy of a pistacia lentiscus supplement and its effect on the plasma amino acid profile in inflammatory bowel disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, v. 10, n. 11, 16 nov. 2018.
- PAPADA, E. *et al.* Plasma free amino acid profile in quiescent Inflammatory Bowel Disease patients orally administered with Mastiha (*Pistacia lentiscus*); a randomised clinical trial. **Phytomedicine**, v. 56, p. 40–47, 15 mar. 2019.
- PHAM, V. T. *et al.* Effects of colon-targeted vitamins on the composition and metabolic activity of the human gut microbiome– a pilot study. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p. 1–20, 2021.
- RODA, G. *et al.* Crohn's disease. **Nature Reviews**, v. 6, n. 22, 2020.
- SASAKI H. *et al.* Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. **Biol Pharm Bull**, v. 34, p. 660-665, 2011.

- SCHNEIDER, A. *et al.* Comparison of remicade to curcumin for the treatment of Crohn's disease: a systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 33, p. 32-38, 2017.
- SEMINARIO, J. M. D. Complementary and Alternative Medicine in Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 51, n. 2, p. 337-351, 2022.
- SEYEDIAN, S. S.; NOKHOSTIN, F.; MALAMIR, M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. **Journal of Medicine and Life**, v. 12, n. 2, p. 113–122, 2019.
- SHAMIS, M. *et al.* Smoking is not an independent risk factor for surgery in patients with crohn's disease on biologic therapy. **Gastroenterology**, v. 164, n. 4, p. 39, 2023.
- SOUSA, G. F. *et al.* Doença de Crohn: aspectos do tratamento na atualidade. **Rev. Med. UFC.**, v. 59, n. 4, p. 62-69, 2019.
- SUGIMOTO, K. *et al.* Highly Bioavailable Curcumin Derivative Ameliorates Crohn's Disease Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 12, p. 1693–1701, 1 dez. 2020.
- SZCZUBEŁEK, M. *et al.* Effectiveness of crohn's disease exclusion diet for induction of remission in crohn's disease adult patients. **Nutrients**, v. 13, n. 11, 1 nov. 2021.
- TORRES, J. *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 1, p. 4-22, 2020.
- TRUYENS, M. *et al.* Effect of 5-Hydroxytryptophan on Fatigue in Quiescent Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial. **Gastroenterology**, v. 163, n. 5, p. 1294-1305.e3, 1 nov. 2022.
- TURPIN, W. *et al.* Mediterranean-Like Dietary Pattern Associations With Gut Microbiome Composition and Subclinical Gastrointestinal Inflammation. **Gastroenterology**, v. 163, n. 3, p. 685–698, 1 set. 2022.
- VERBURGT, C. M.; GHIBOUB, M.; BENNINGA, M. A.; JONGE, W. J.; LIMBERGEN, J. E. V. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. **Nutrients**, v. 13, 2021.
- VON MARTELS, J. Z. H. *et al.* Riboflavin Supplementation in Patients with Crohn's Disease [the RISE-UP study]. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 5, p. 595–607, 19 jun. 2020.
- YILMAZ, İ.; ENVER DOLAR, M.; ÖZPINAR, H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. **Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 3, p. 242–253, 1 mar. 2019.
- ZHANG, X. F. *et al.* Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Nutrition**, v. 60, n. 5, p. 2855–2875, 1 ago. 2021.