



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ALINE DAMASCENO DE AVANCE**

**ESTUDO DAS INTERAÇÕES ENTRE A TERAPIA DIETÉTICA E A MICROBIOTA  
INTESTINAL NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ALINE DAMASCENO DE AVANCE**

**ESTUDO DAS INTERAÇÕES ENTRE A TERAPIA DIETÉTICA E A MICROBIOTA  
INTESTINAL NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde - Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rogéria Keller

### Catálogo Internacional na Publicação (CIP)

616.12  
A946e

Avance, Aline Damasceno

Estudo das Interações entre a terapia dietética e a microbiota intestinal na Doença Inflamatória Intestinal: uma revisão sistemática e meta-análise /Aline Damasceno Avance; orientadora Rogéria Keller.– Presidente Prudente, 2022.

53 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2022.

Bibliografia.

1. Doença inflamatória intestinal. 2. Nutrição funcional. 3. Terapia dietética. 4. Tratamento nutrológico. 5. Microbiota intestinal. 6. Qualidade de vida. I. Keller, Rogéria, orient. II. Título.

Bibliotecária: Jakeline Margaret de Queiroz Ortega - CRB 8/6246

**ALINE DAMASCENO DE AVANCE**

**ESTUDO DAS INTERAÇÕES ENTRE A TERAPIA DIETÉTICA E A MICROBIOTA  
INTESTINAL NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada Pró-Reitoria de  
Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do  
Oeste Paulista, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Mestre  
Área de Concentração: Ciências da Saúde

Presidente Prudente, 05 de setembro de  
2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rogéria Keller  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente - SP

---

Prof. Dr. Hermann Bremer Neto  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente - SP

---

Prof. Dr. Rodrigo Galhardi Gasparini  
SETE – Centro de Especialidades Médicas  
Marília - SP

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha mãe, minha maior incentivadora e parceira de todos os momentos; ao meu marido que não mediu esforços para que este sonho se tornasse realidade e ao meu filho que hoje é meu maior estímulo para lutar e ser cada dia melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, que me amparou e me deu forças para buscar e realizar este sonho.

Minha eterna gratidão a minha mãe que abriu mão de seus sonhos para que eu pudesse buscar os meus; sempre me amparando, apoiando incondicionalmente, corrigindo quando necessário e a todo momento ensinando o bom e o certo.

Ao meu marido e filho que entenderam minha ausência para estudar e me acompanharam a cada passo, apoiando e acreditando nesta vitória.

Muito obrigada a Profa. Dra. Rogéria Keller e Profa. Dra. Marilda Aparecida Milanes Morgado Abreu, minhas orientadora e co-orientadora por quem sinto eterna admiração e carinho pela pessoa humana e profissional ímpar que são. Gratidão por confiarem em mim para a realização deste trabalho, por toda paciência, dedicação, companheirismo e carinho, sem os quais não seria possível a realização deste projeto. Levarei para a vida o aprendizado pessoal e profissional que agreguei nesses anos juntas.

Ao Prof. Dr. Idiberto José Zotarelli que não mediu esforços para me ensinar estatística e dispensou imenso carinho e dedicação para com o meu trabalho.

Obrigada aos meus tios Silvia e Venildo que por diversas vezes estiveram presentes, cuidando do meu filho para que eu pudesse voar em busca desta realização; e a minha tia Débora que com amor e extremo compromisso tem cuidado diariamente de todos nós.

*“Entrega o teu caminho ao Senhor; confia nele,  
e o mais ele fará”*

*(Salmos 37:5)*

## RESUMO

### **Estudo das interações entre a terapia dietética e a microbiota intestinal na doença inflamatória intestinal: Uma revisão sistemática e meta-análise**

O principal fator de risco para as doenças inflamatórias intestinais (DII) é uma história familiar positiva de 10-25% dos pacientes. A doença de Crohn (DC) pode afetar indivíduos de 15 a 40 anos e de 50 a 80 anos, com maior frequência nas mulheres. Já a retocolite ulcerativa (RCU) pode iniciar em qualquer idade. A patogênese da DII está ligada a indivíduos geneticamente suscetíveis, a microbiota intestinal desregulada (disbiose), a inflamação crônica e a padrões alimentares ruins. A dieta tem papel importante na modulação do microbiota intestinal, podendo ser aplicada como ferramenta terapêutica para melhorar o curso da doença. O objetivo foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise sobre as principais interações entre terapia dietética, microbiota intestinal e doença inflamatória intestinal, a fim de elucidar os principais desfechos clínicos após o tratamento nutrológico. O presente estudo seguiu o modelo internacional de revisão sistemática e meta-análise (PRISMA). Incluiu-se estudos clínicos, envolvendo estudos randomizados controlados, prospectivos e retrospectivos publicados de 2010 a 2020. Encontrou-se 17 estudos clínicos randomizados controlados e demais estudos clínicos sobre a modulação da dieta alimentar no controle das DII. Esses estudos mostraram reduções nos sintomas intestinais persistentes, melhora da microbiota intestinal, redução de marcadores de inflamação e melhora na qualidade de vida, com  $p < 0,05$  (IC 95%). Os estudos foram homogêneos ( $I^2 = 98,95\%$ ), o que aumenta a confiabilidade dos resultados clínicos sobre a importância dietética na modulação das DII. Evidenciou-se o importante papel da modulação da dieta alimentar no controle e até mesmo na remissão das DII.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal. Nutrição funcional. Terapia dietética. Tratamento nutrológico. Microbiota intestinal. Qualidade de vida.



## ABSTRACT

### **Interactions between dietary therapy and gut microbiota in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis**

Inflammatory bowel diseases (IBD) has shown an increase in incidence worldwide. The main proven risk factor for both IBD is a positive family history in 10-25% of patients. Crohn's disease (CD) can affect individuals aged 15 to 40 years and 50 to 80 years, has a higher percentage in women, and has increased around 15 times in the last decades. Ulcerative colitis (UC), the disease can start at any age. The peak of incidence seems to occur from 20 to 40 years and many studies show a second peak of incidence in the elderly. The pathogenesis of IBD is that genetically susceptible individuals develop intolerance to the dysregulated gut microbiota (dysbiosis) and chronic inflammation develops as a result of poor food triggers. Thus, the diet plays an important role in the modulation of the intestinal microbiota and can be applied as a therapeutic tool to improve the course of the disease. To carry out a systematic review and meta-analysis on the main interactions between dietary therapy, gut microbiota, and inflammatory bowel disease, to elucidate the main clinical outcomes of the disease after nutritional treatment. The present study followed the international model of systematic review and meta-analysis, following the rules of PRISMA. The inclusion criteria were clinical studies, involving randomized controlled, prospective, and retrospective (observational/epidemiological) studies, published from 2010 to 2020 on the main clinical outcomes of the nutritional treatment of inflammatory bowel diseases. The quality of scientific evidence in the studies covered was classified as high, moderate, low, or very low, according to the GRADE rules and the risk of bias according to a Cochrane instrument. The present study found seventeen important prospective randomized controlled clinical studies in the last ten years that showed the important role of dietary modulation in the control of IBD. In this sense, they showed important reductions in persistent intestinal symptoms, improvement in intestinal microbiota, reduction in circulating markers of inflammation, and improvement in quality of life, with  $p < 0.05$  (95% CI). Most of the studies listed were homogeneous (98.95%) in their clinical responses, suggesting the broad impact of dietary interventions on inflammation and clinical outcomes. The important role of modulation of the diet in the control and even in the remission of IBD was evidenced.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease. Functional Nutrition. Diet therapy. Nutrological treatment. Intestinal microbiota. Quality of life.

## LISTA DE SIGLAS

$\alpha$ -KG	Alfa cetogluturato
AA	Aminoácidos
CDAI	Índice de atividade de DC
CD-TREAT	Dieta alimentar individualizada
células T helper	Células Th1 e Th17
CTI	Células-tronco intestinais
DEDC	Dieta de exclusão de DC
DII	Doenças inflamatórias intestinais
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer
FACES	Food and Crohn's Disease Exacerbation Study
FODMAPs	Dieta pobre em oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis
GOS	Galacto-oligossacarídeos
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IDR	Ingestão diária recomendada
IL-10	Interleucina-10
MI	Microbiota intestinal
mTORC1	Complexo mTOR 1
NEE	Nutrição enteral exclusiva
NEP	Nutrição enteral parcial
PICOS	P=Patients; I=Intervention; C= Control; O=Outcomes; S=Study Design
PL	Proteína de soro de leite
PS	Proteína de soja
QoL	Qualidade de vida
RCU	Retocolite ulcerativa
RIT	Remissão por intenção de tratar
SGF	Sintomas gastrointestinais funcionais
SII	Síndrome do intestino irritável
SVD	Dieta semivegetariana
TGF $\beta$	Fator de transformação do crescimento beta

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Exemplo da estrutura de pesquisa no PubMed, a mesma estratégia de busca foi utilizada nas demais bases de dados.....	51
Figura 2 -	Processo de seleção de artigos científicos.....	52
Figura 3 -	Gráfico histograma apresentando os dados numéricos em porcentagem da ocorrência da redução dos sintomas, redução da SII, melhora da QoL e melhora da microbiota intestinal. O código 1 em numeral significa resposta “sim” e o código 0 significa resposta “não” em termos de denotação estatística.....	53
Figura 4 -	Análise de regressão logística binária preditiva em relação a redução dos sintomas e aumento QoL, com $p < 0,05$ significativo...	54
Figura 5 -	Análise de regressão logística binária preditiva em relação a redução dos sintomas e aumento QoL, com $p < 0,05$ significativo...	55

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Quadro do PICOS (Patients; Intervenção; Control; Outcomes and Study Design.....	44
Tabela 2 -	Principais características e resultados gerais dos estudos clínicos nos últimos dez anos que evidenciaram o importante papel nutrológico dietético no controle e/ou remissão das DIIs..	45
Tabela 3 -	Principais desfechos de cada estudo elencado em relação à redução dos sintomas, redução da síndrome inflamatória intestinal (SII), melhora da qualidade de vida (QoL) e melhora da microbiota intestinal. A maioria dos estudos apresentaram $p < 0,01$ em relação ao grupo controle de cada estudo, ou seja, apresentaram diferença estatística significativa.....	48
Tabela 4 -	Correlação entre as variáveis Redução dos Sintomas vs. Aumento QoL pelo método Chi-Square ( $X^2$ ), com $p < 0,05$ com associação estatística significativa, no IC de 95%. O código 1 significa resposta “sim” e o código 0 significa resposta “não” em termos de denotação estatística.....	49
Tabela 5 -	Correlação entre as variáveis Redução dos Sintomas vs. Melhora MI pelo método Chi-Square ( $X^2$ ), com $p < 0,05$ com associação estatística significativa, no IC de 95%. O código 1 significa resposta “sim” e o código 0 significa resposta “não” em termos de denotação estatística.....	50

## SUMÁRIO

<b>ARTIGO CIENTÍFICO - ESTUDO DAS INTERAÇÕES ENTRE A TERAPIA DIETÉTICA E A MICROBIOTA INTESTINAL NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>MÉTODOS .....</b>	<b>19</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

1 **ARTIGO CIENTÍFICO**

2  
3  
4 **ESTUDO DAS INTERAÇÕES ENTRE A TERAPIA DIETÉTICA E A**  
5 **MICROBIOTA INTESTINAL NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL:**  
6 **UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

7  
8  
9  
10 Aline Damasceno de Avance<sup>1</sup>, Idiberto José Zotarelli Filho<sup>2,3\*</sup>, Marilda Aparecida  
11 Milanez Morgado de Abreu<sup>1</sup>, Bremer-Neto, Hermann<sup>1</sup>, Rogéria Keller<sup>1</sup>

- 12  
13  
14 1. UNOESTE – University of Western Sao Paulo, Master's Program in Health  
15 Sciences, Presidente Prudente, Sao Paulo, Brazil.  
16 2. FACERES – School of Medicine of Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo,  
17 Brazil.  
18 3. Zotarelli-Filho Scientific Work, Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo, Brazil.

19  
20  
21 **Autor correspondente:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rogéria Keller

22 Faculdade de Ciências da Saúde

23 Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

24 Rua José Bongiovani, 700 – Cidade Universitária,

25 Presidente Prudente – SP, Brasil

26 CEP: 19050-920

27 E-mail: rogeriakeller@unoeste.br

28  
29  
30  
31 O trabalho está apresentado sob a forma de artigo, segundo as normas do  
32 periódico o qual será submetido: **Nutrition Reviews**, Fator de Impacto **6.846**,  
33 Classificação Qualis **A1**.

34

35

36

## 37 RESUMO

38

39 **Introdução:** O principal fator de risco para as doenças inflamatórias intestinais  
40 (DII) é uma história familiar positiva de 10-25% dos pacientes. A doença de Crohn  
41 (DC) pode afetar indivíduos de 15 a 40 anos e de 50 a 80 anos, com maior  
42 frequência nas mulheres. Já a retocolite ulcerativa (RCU) pode iniciar em  
43 qualquer idade. A patogênese da DII está ligada a indivíduos geneticamente  
44 suscetíveis, a microbiota intestinal desregulada (disbiose), a inflamação crônica e  
45 a padrões alimentares ruins. A dieta tem papel importante na modulação do  
46 microbiota intestinal, podendo ser aplicada como ferramenta terapêutica para  
47 melhorar o curso da doença. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática e meta-  
48 análise sobre as principais interações entre terapia dietética, microbiota intestinal  
49 e doença inflamatória intestinal, a fim de elucidar os principais desfechos clínicos  
50 após o tratamento nutrológico. **Metodologia:** O presente estudo seguiu o modelo  
51 internacional de revisão sistemática e meta-análise (PRISMA). Incluiu-se estudos  
52 clínicos, envolvendo estudos randomizados controlados, prospectivos e  
53 retrospectivos publicados de 2010 a 2020. **Resultados:** Encontrou-se 17 estudos  
54 clínicos randomizados controlados e demais estudos clínicos sobre a modulação  
55 da dieta alimentar no controle das DII. Esses estudos mostraram reduções nos  
56 sintomas intestinais persistentes, melhora da microbiota intestinal, redução de  
57 marcadores de inflamação e melhora na qualidade de vida, com  $p < 0,05$  (IC 95%).  
58 Os estudos foram homogêneos ( $I^2 = 98,95\%$ ), o que aumenta a confiabilidade dos  
59 resultados clínicos sobre a importância dietética na modulação das DII.  
60 **Conclusão:** Evidenciou-se o importante papel da modulação da dieta alimentar  
61 no controle e até mesmo na remissão das DII.

62

63 **Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal. Nutrição funcional. Terapia dietética.  
64 Tratamento nutrológico. Microbiota intestinal. Qualidade de vida.

65

66

### 67 DESTAQUES:

68

- 69 ✓ Com o tratamento nutricional, diversos micronutrientes têm potencial para  
70 modular a inflamação intestinal.
- 71 ✓ A imunonutrição tem demonstrado sua importância por meio das vitaminas  
72 A, C, E e D, ácido fólico, beta-caroteno e oligoelementos como zinco,  
73 selênio, manganês e ferro.
- 74 ✓ A nutrição enteral na doença de Crohn pediátrica parece ser a única  
75 intervenção nutricional atualmente recomendada como terapia de primeira  
76 linha.
- 77 ✓ A Dieta de Carboidratos Específicos, oligossacarídeos fermentáveis,  
78 dissacarídeos, monossacarídeos e dieta de poliol, e a dieta mediterrânea  
79 também parecem mostrar fortes propriedades antiinflamatórias e prometem  
80 melhorar os sintomas da doença inflamatória intestinal.
- 81 ✓ A modulação da dieta pode controlar as DII, reduzindo os sintomas  
82 intestinais persistentes, equilibrando a microbiota intestinal e reduzindo os  
83 marcadores de inflamação.
- 84 ✓ A terapia dietética pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes com  
85 DII.

## 86 INTRODUÇÃO

87

88 As doenças inflamatórias intestinais (DII) tem apresentado aumento na  
89 incidência em todo o mundo [1]. O principal fator de risco comprovado para  
90 ambas as DII é uma história familiar positiva em 10-25% dos pacientes. A doença  
91 de Crohn (DC) pode afetar indivíduos de 15 a 40 anos e de 50 a 80 anos,  
92 apresenta maior percentual em mulheres e apresentou aumento em torno de 15  
93 vezes nas últimas décadas. A incidência atinge em torno de 5:100.000 por ano  
94 nos EUA e Europa, e a prevalência alcança cerca de 50:100.000 [1]. Um estudo  
95 na cidade de São Paulo no Brasil reportou prevalência de 14,8 casos de DC por  
96 100.000 habitantes [2].

97 Já em relação à Retocolite Ulcerativa (RCU), a doença pode iniciar em  
98 qualquer idade [3]. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos e  
99 muitos estudos mostram um segundo pico de incidência nos idosos. A maioria  
100 dos estudos evidencia discreto predomínio no sexo masculino, embora alguns  
101 estudos recentes tenham demonstrado o contrário [3]. A América Latina  
102 apresenta baixa prevalência. Já os Estados Unidos, Reino Unido e Austrália  
103 apresentam alta prevalência [1]. Inexistem dados brasileiros da sua prevalência  
104 ou incidência. Uma estimativa é sugerida em estudo populacional no estado de  
105 São Paulo, o qual identificou incidência de 3,8 a 6,7 por 100.000 habitantes/ano  
106 nas duas últimas décadas [3].

107 A patogênese da DII é que indivíduos geneticamente suscetíveis desenvolvem  
108 intolerância à microbiota intestinal desregulada (disbiose) e a inflamação crônica  
109 se desenvolve como resultado de gatilhos alimentares ruins [4-6]. Assim, a dieta  
110 tem papel importante na modulação do microbiota intestinal, podendo ser aplicada



111 como ferramenta terapêutica para melhorar o curso da doença [7]. Assim, a  
112 pesquisa atual no campo da DII concentra-se amplamente em estabelecer o papel  
113 das variantes causais na expressão gênica [8].

114 Apesar disso, *locus* de risco genético identificados até o momento explicam  
115 apenas uma pequena parte da variação genética no risco de doença e mais  
116 fatores precisam ser levados em consideração para a compreensão dessa  
117 patologia multifatorial [9]. Nesse aspecto, a dieta participa da regulação da  
118 inflamação intestinal, modificando e modulando a microbiota intestinal [10,11].  
119 Nesse sentido, a evolução da epigenética ofereceu novas explicações sobre os  
120 mecanismos pelos quais as mudanças ambientais induzem a expressão de genes  
121 patológicos e determinar o fenótipo celular em função das DII.

122 Ainda, a evolução e manifestação clínica das DII estão relacionados à  
123 interação entre fatores genéticos, com destaque às mutações no gene NOD2 (ou  
124 CARD15) e também outras três mutações principais (R 702W, G908 R e 1007  
125 frameshift) foram descritas e ligadas ao fenótipo da doença, a microbiota intestinal  
126 e a imunorregulação da mucosa [12-17]. Nesse contexto, o metabolismo abrange  
127 as interações entre a dieta, o microbioma e os processos enzimáticos celulares  
128 que geram as vias químicas necessárias para manter a vida. Os metabólitos  
129 endógenos quanto os nutrientes da dieta podem influenciar diretamente as  
130 enzimas epigenéticas. As modificações epigenéticas no DNA e nas proteínas  
131 histonas alteram o destino da célula, controlando a acessibilidade da cromatina e  
132 os padrões de expressão gênica a jusante [18].

133 Além da conexão entre o metabolismo e as vias epigenéticas, os nutrientes  
134 podem impactar o estado celular ao modular a atividade da via de sinalização. Um  
135 exemplo é por meio da via de sinalização do alvo mecanístico da rapamicina

136 (mTOR) e, em particular, o complexo mTOR 1 (mTORC1), que regula o  
137 crescimento celular apenas quando os nutrientes e fatores de crescimento estão  
138 presentes. A depleção de nutrientes específicos, incluindo arginina, leucina e S-  
139 adenosil metionina evita a ativação de mTORC1 induzida por fator de  
140 crescimento, bloqueando o recrutamento de mTORC1 mediado por Rag GTPase  
141 para o lisossoma onde pode ser ativado pela Rheb GTPase [18].

142 Outra maneira que os nutrientes são detectados para impactar o estado  
143 celular é por meio da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que em baixos  
144 níveis de ATP celular fosforila substratos para restaurar o equilíbrio de energia da  
145 célula e no processo regula o crescimento celular e a autofagia. Além disso,  
146 fatores de transcrição podem ser regulados diretamente por metabólitos, como o  
147 triptofano quinurenina [18]. Ainda, manipulações dietéticas e metabólitos podem  
148 afetar as células-tronco teciduais e direcionar decisões de destino celular,  
149 conforme destacado no intestino delgado pelas células-tronco intestinais (CTI).  
150 Nesse caso, a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase (Hmgcs2) é altamente  
151 expressa. Também, fontes de dietas cetogênicas ou rica em glicose regula o  
152 equilíbrio da auto-renovação pelas CTI [18].

153 Assim, todos esses mecanismos epigenéticos e nutrológicos são de suma  
154 importância, pois cerca de 70,0 a 80,0% dos pacientes perdem peso com a DII,  
155 levando a algum grau de comprometimento nutricional, e em torno de 23,0% dos  
156 pacientes ambulatoriais e 85,0% dos hospitalizados com predominância de  
157 desnutrição [19,20]. Nesse aspecto, a dieta também desempenha um papel  
158 decisivo na modulação da composição do microbioma [13] e influencia na  
159 resposta inflamatória [17]. Dessa forma, uma dieta balanceada com baixo teor de

160 gordura e fibras pode ser importante na prevenção da disbiose e na preservação  
161 do sistema imunológico [21].

162 Nesse sentido, a MI é fundamental para a ativação do sistema imune, com  
163 destaque para os *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* e *Lactobacillus*  
164 *casei*, aumentando a IgA para remoção de antígenos por caminho não  
165 inflamatório e aumentando os linfócitos T e B. Os Lactobacilos e as  
166 Bifidobactérias inibem o crescimento de bactérias exógenas e/ou nocivas,  
167 estimulam as funções imunológicas, auxiliam na digestão e/ou absorção dos  
168 ingredientes e minerais dos alimentos e contribuem para a síntese de vitaminas  
169 [28-30].

170 Somado a isso, a *Faecalibacterium prausnitzii* é uma das espécies  
171 bacterianas intestinais mais prevalentes em adultos saudáveis, sendo benéfica e  
172 produtora de butirato [1]. A redução desta bactéria no intestino pode contribuir  
173 para o aparecimento ou piora das DII. Assim, para aumentar os números dessa  
174 bactéria é preciso alimentos ricos em fibras, aumentar o consumo de frutas,  
175 verduras, legumes, grãos e cereais integrais, sementes e nozes [1,4]. Assim  
176 sendo, os ácidos graxos de cadeia curta, como butirato, propionato e acetato,  
177 servem como fonte de energia para as células epiteliais intestinais e induzem  
178 respostas imunes regulatórias protetoras [23].

179 O sistema imune adaptativo do intestino também é rapidamente ativado  
180 após a exposição a bactérias comensais, com um aumento na expressão de  
181 moléculas de classe II do complexo de histocompatibilidade principal e um  
182 aumento de células T [1]. As células T podem gerar subpopulações cuja resposta  
183 imunológica é pro-inflamatória ou anti-inflamatória. As células Th1 e Th17 –

184 células T helper, são de caráter pró-inflamatório, enquanto as células Treg (de  
185 fenótipo CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) e Th2 são anti-inflamatórias [8].

186 Nesse sentido, a bactéria Gram-negativa *Bacteroides fragilis* induz a  
187 diferenciação de células T CD4<sup>+</sup> em células Treg, levando à produção de  
188 citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10) e o fator de  
189 transformação do crescimento beta (TGF $\beta$ ), anulando a resposta pró-inflamatória  
190 da Th17 [8]. A diferenciação de células Treg depende do reconhecimento pelas  
191 células T CD4<sup>+</sup>, do polissacarídeo apresentado pelas CD. Por sua vez, bactérias  
192 segmentadas filamentosas, após contato com células apresentadoras de  
193 antígeno, demonstraram induzir células pró-inflamatórias, como as células Th17  
194 [8].

195 Portanto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática com  
196 meta-análise sobre as principais interações entre terapia dietética, microbiota  
197 intestinal e doença inflamatória intestinal, a fim de elucidar os principais desfechos  
198 clínicos da enfermidade após o tratamento nutrológico, analisando quais os  
199 principais macro e micronutrientes, os efeitos do tratamento nutrológico sobre a  
200 imunonutrição, a nutrição enteral na doença de Crohn pediátrica, a dieta de  
201 carboidratos específicos, os oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos,  
202 monossacarídeos e dieta de poliol e a dieta mediterrânea, e os desfechos clínicos  
203 da ação nutrológica sobre a ativação das células de base da cripta Lgr5<sup>+</sup> que  
204 atuam como células-tronco intestinais no processo de regeneração.

205

## 206 **MÉTODOS**

207

### 208 **Desenho do estudo**

209 O presente estudo seguiu modelo internacional de revisão sistemática e  
210 meta-análise, seguindo as regras do PRISMA (preferred reporting items for  
211 systematic reviews and meta-analysis) [31]. A **Tabela 1** mostra as principais  
212 variáveis do presente estudo que foram abordadas de acordo com a classificação  
213 da sigla PICOS (P=Patients; I=Intervention; C= Control; O=Outcomes; S=Study  
214 Design).

215

### 216 **Critérios de elegibilidade dos estudos**

217 Os critérios de inclusão foram estudos clínicos, envolvendo estudos  
218 randomizados controlados, prospectivos e retrospectivos  
219 (observacionais/epidemiológicos), publicados de 2010 a 2020 sobre os principais  
220 desfechos clínicos do tratamento nutrológico das doenças inflamatórias  
221 intestinais. As principais características dos estudos que foram analisadas na  
222 presente meta-análise contemplou pacientes em todas as faixas etárias e  
223 portadores de doença inflamatória intestinal, com ou sem uso de fármacos,  
224 inclusive com tratamento de biológicos ou biossimilares, que receberam  
225 tratamento nutrológico adequado. Os critérios de exclusão do presente estudo  
226 foram estudos de relatos de casos, editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão  
227 e meta-análises.

228

### 229 **Risco de Viés**

230 A qualidade da evidência científica nos estudos abordados foi classificada  
231 como alta, moderada, baixa ou muito baixa, de acordo com o risco de viés no  
232 corpo de evidência, clareza das comparações, precisão e consistência nos efeitos  
233 do tratamento, conforme os critérios do *Grading of Recommendations*

234 *Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [32]. Uma alta qualidade de  
235 evidência foi atribuída a ensaios clínicos randomizados controlados bem  
236 projetados com resultados consistentes. A qualidade da evidência foi rebaixada  
237 para moderada se 1 dos 4 critérios de qualidade da evidência não for atendido e  
238 mais baixa se 2 ou mais não forem cumpridos. Uma baixa qualidade de evidência  
239 foi atribuída a estudos com resultados pouco conclusivos. O Instrumento da  
240 **Cochrane** foi adotado para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos [33].

241

## 242 **Fontes de dados e estratégia de pesquisa**

243 As estratégias de busca para esta revisão sistemática e meta-análise foram  
244 baseadas nas palavras-chave (MeSH Terms) “Doença inflamatória intestinal.  
245 Nutrição funcional. Terapia dietética. Tratamento nutrológico. Microbiota intestinal.  
246 Qualidade de vida”. A pesquisa foi realizada em novembro de 2020 e  
247 desenvolvida nas bases do Scopus, Web of Science, PubMed/Medline, Embase,  
248 Science Direct, Ovid, Lilacs, Cochrane Library and EBSCO, incluindo o banco de  
249 dados do National Institutes of Health RePORTER Grant e registros de ensaios  
250 clínicos. Além disso, uma combinação das palavras-chave com os bouleanos  
251 “OR”, AND e o operador “NOT” foram usados para direcionar os artigos científicos  
252 de interesse. O título e os resumos foram examinados em todas as condições. A  
253 **Figura 1** apresenta o exemplo da estrutura de pesquisa no PubMed. Estratégias  
254 de busca semelhantes foram utilizada nas demais bases de dados.

255

## 256 **Análise Estatística**

257 Para análise dos dados, um banco de dados foi construído na planilha do  
258 Microsoft Excel que foi exportada para o programa estatístico Minitab 18®

259 (version 18, Minitab, LLC, State College, Pennsylvania, USA) (Minitab®) and also  
260 to OriginPro® 9 (DPR Group, Inc., Northampton, Massachusetts, USA)  
261 (Moberly, Bernards, Waynant, 2018). Realizou-se análise estatística descritiva  
262 comum, obtendo-se os valores de N total, média, desvio-padrão, intervalo de  
263 confiança (IC) e percentagem (frequência) para todos as variáveis. O valor de R-  
264 sq ( $I^2$ ) foi analisado para descobrir a imprecisão ou heterogeneidade das análises,  
265 sendo adotados os códigos de baixa associação = <25%, média associação  
266 25%<X<50% e elevada associação = >50%. As análises seguiram o Teste Qui-  
267 quadrado de Pearson, com  $p < 0,05$  com significância estatística de associação,  
268 com intervalo de confiança (IC) de 95%. Aplicou-se também análise de Regressão  
269 Logística Binária Preditiva, adotando um grupo referencial, com  $p < 0,05$  com  
270 significância estatística.

271

## 272 **RESULTADOS**

273

### 274 **Resumo dos Achados**

275

276 Após o processo detalhado de busca literária e a utilização de filtros de  
277 busca (PICOS) e dos *MeSH Terms*, conforme foram destacados na **Tabela 1** e  
278 **Figura 1**, respectivamente, o presente estudo encontrou dezessete (17) estudos,  
279 sendo 11 estudos clínicos randomizados controlados e 6 estudos prospectivos  
280 nos últimos dez anos, do total de 87 estudos avaliados, mostrando uma alta  
281 qualidade de evidência científica nos estudos abordados, com nível de evidência  
282 IA, de acordo com os critérios do GRADE. Ainda, os estudos analisados  
283 apresentaram elevada homogeneidade nos resultados (elevada associação =  
284 >50%), apresentando 98,95% em relação ao valor de R-sq ( $I^2$ ).

285 Os estudos evidenciaram o importante papel da modulação da dieta  
286 alimentar no controle e até na remissão das DII. Nesse sentido, mostraram  
287 importantes reduções nos sintomas intestinais persistentes, melhora da  
288 microbiota intestinal, redução de marcadores de inflamação e melhora na  
289 qualidade de vida. A **Figura 2** representa o fluxograma do processo de seleção e  
290 elegibilidade de cada estudo que entrou na revisão sistemática e meta-análise.

291

### 292 **Principais Achados de Estudos Clínicos dos últimos 10 Anos - Meta-Análise**

293 A descrição dos resultados de cada estudo (total de 17) seguiu a ordem  
294 apresentada nas **Tabelas 2 e 3**. A maioria dos estudos elencados no presente  
295 estudo seguiram modelo randomizado e controlado e foram homogêneos em  
296 relação à redução dos sintomas, redução da síndrome inflamatória intestinal (SII),  
297 melhora da qualidade de vida (QoL) e melhora da microbiota intestinal,  
298 evidenciando importante influência das intervenções dietéticas na inflamação e  
299 nos resultados clínicos das DII, conforme apresentado nas **Tabelas 2 e 3**.

300 Apenas 4 estudos apresentaram os resultados da alteração da microbiota  
301 intestinal com as intervenções dietéticas (**Tabela 3**). A **Figura 3** apresenta  
302 graficamente a prevalência da redução dos sintomas (88,24%), redução da SII  
303 (88,24%), melhora da QoL (88,24%) e melhora da microbiota intestinal (80%),  
304 evidenciando importante influência das intervenções dietéticas nos resultados  
305 clínicos das DII. Essa Figura também mostra os valores da média e desvio-padrão  
306 em relação aos valores de zero (0) a um (1), a fim de expressar em casas  
307 decimais que todos os valores de média se aproximam do valor um (1).



308 A **Tabela 4** apresenta a correlação entre as variáveis Redução dos  
309 Sintomas **vs.** Aumento QoL pelo método do Chi-Square ( $X^2$ ). Pode-se observar as  
310 diferenças entre os dados observados e esperados, analisando quais variáveis  
311 apresentaram as maiores diferenças, o que pode indicar dependência ou  
312 associação entre elas. Além disso, pode-se comparar as contribuições para a  
313 estatística do Chi-Square (Pearson e Likelihood Ratio) para analisar quais  
314 variáveis apresentaram os maiores valores. Como resultado, houve importante  
315 dependência entre as variáveis Redução dos Sintomas **(1) vs.** Aumento QoL **(1)**,  
316 com contribuições para o Chi-Square de **14,336**, e com teste de Pearson igual a  
317 17,000 e Likelihood Ratio (verossimilhança) igual a 12,315, com  $p=0,019<0,05$ .  
318 Ainda, os resultados obtidos em relação à correlação entre as variáveis Redução  
319 SII **vs.** Aumento QoL pelo método do Chi-Square ( $X^2$ ) são idênticos aos  
320 apresentados na **Tabela 4**.

321 A **Tabela 5** apresenta a correlação entre as variáveis Redução dos  
322 Sintomas **vs.** Melhora da Microbiota Intestinal (Melhora\_MI) pelo método do Chi-  
323 Square ( $X^2$ ). Como resultado, houve importante dependência entre as variáveis  
324 Redução dos Sintomas **(1) vs.** Melhora\_MI **(1)**, com contribuições para o Chi-  
325 Square de **19,0627** e com teste de Pearson igual a 21,000 e Likelihood Ratio  
326 (verossimilhança) igual a 18,415, com  $p=0,011<0,05$ . Ainda, os resultados obtidos  
327 em relação à correlação entre as variáveis Redução SII **vs.** Melhora\_MI pelo  
328 método do Chi-Square ( $X^2$ ) são idênticos aos apresentados na **Tabela 5**.

329 Na **Figura 4**, por meio da análise de regressão logística binária preditiva,  
330 observou-se que à medida que a Redução dos Sintomas aumenta (de 0 a 1),  
331 observa-se também o aumento da qualidade de vida (Aumento QoL), de 0 a 1,  
332 com  $p=0,02<0,05$  no IC de 95%. Ainda, os resultados obtidos em relação à

333 análise de regressão entre as variáveis Redução SII **vs.** Aumento QoL são  
334 idênticos ao apresentado nessa Figura.

335 Na **Figura 5**, observou-se que à medida que a Redução dos Sintomas  
336 aumenta (de 0 a 1), observa-se também o aumento da Melhora da Microbiota  
337 Intestinal (Melhora\_MI), de 0 a 1, com  $p=0,01<0,05$  no IC de 95%. Ainda, os  
338 resultados obtidos em relação à análise de regressão entre as variáveis Redução  
339 SII **vs.** Melhora\_MI são idênticos ao apresentado nessa Figura.

340

## 341 **DISCUSSÃO**

342 O presente estudo encontrou importantes estudos clínicos randomizados  
343 controlados e demais estudos clínicos nos últimos dez anos que evidenciaram o  
344 importante papel da modulação da dieta alimentar no controle das DII [34-50].  
345 Nesse sentido, esses estudos mostraram importantes reduções nos sintomas  
346 intestinais persistentes, melhora da microbiota intestinal, redução de marcadores  
347 circulantes de inflamação e melhora na qualidade de vida.

348 Neste estudo, os resultados da meta-análise mostraram que houve  
349 prevalência da redução dos sintomas (88,24%), redução da SII (88,24%), melhora  
350 da QoL (88,24%) e melhora da microbiota intestinal (80%), evidenciando  
351 importante influência das intervenções dietéticas. Somado a isso, pelo método do  
352 Chi-Square ( $X^2$ , Pearson e Likelihood Ratio) evidenciou importante associação  
353 entre as variáveis Redução dos Sintomas e Aumento QoL, Redução SII e  
354 Aumento QoL, Redução dos Sintomas e Melhora\_MI e entre Redução SII e  
355 Melhora\_MI, mostrando significativamente que as intervenções dietéticas  
356 apresentadas na Tabela 2 podem impactar positivamente na redução dos

357 sintomas, redução da SII e alteração da microbiota intestinal que, em conjunto,  
358 implicam na melhora da qualidade de vida dos pacientes com DII.

359         Nesse contexto, esses achados foram corroborados pela análise de  
360 regressão logística binária preditiva que mostrou que à medida que a redução dos  
361 sintomas aumenta observa-se também o aumento da qualidade de vida, com  
362  $p < 0,05$ . De igual resultado foi em relação à análise de regressão entre a redução  
363 da SII e aumento da qualidade de vida, bem como entre a redução dos sintomas  
364 e aumento da melhora da microbiota intestinal e entre a redução da SII e melhora  
365 da microbiota intestinal.

366         Nesse cenário, a história da terapia nutricional para DII começou com  
367 observações iniciais em adultos hospitalizados com DC grave que melhorou com  
368 nutrição enteral exclusiva (NEE) [51-53]. Desde o relatório inicial da NEE no final  
369 da década de 1970, houve mais de 200 publicações sobre NEE com múltiplas  
370 meta-análises mostrando que o uso de NEE em crianças com DC é tão eficaz  
371 quanto os corticosteroides na indução da remissão de inflamação ativa [54,55].

372         Nesse contexto, muitos estudos avaliaram a capacidade da dieta de  
373 modular a microbiota intestinal e influenciar função de barreira epitelial. Dietas  
374 com baixo teor de fibra têm sido associadas a DII com um mecanismo postulado  
375 de redução na produção de ácidos graxos de cadeia curta por bactérias  
376 comensais cuja fonte de energia preferida é fibra [56]. O butirato, um ácido graxo  
377 de cadeia curta, é essencial para a saúde do cólon e a principal fonte de energia  
378 para colonócitos [57].

379         Nesse sentido, os ácidos graxos de cadeia curta também promovem a  
380 tolerância imunológica ao promover o desenvolvimento de células T reguladoras  
381 [58,59]. Os aditivos alimentares são comumente consumido por pacientes com DII

382 e emulsificantes dietéticos específicos (carboximetilcelulose e polissorbato 80), os  
383 quais mostraram induzir inflamação de baixo grau e síndrome metabólica em  
384 camundongos; e promovem colite em camundongos knockout para IL-10  
385 geneticamente predispostos [60,61]. Os emulsificantes podem alterar a microbiota  
386 do hospedeiro, resultando em aumento do potencial inflamatório com um aumento  
387 no número de bactérias mucolíticas e erosão da camada protetora da mucosa.

388 Ainda, ensaios clínicos e relatórios de dados sobre os resultados das  
389 terapias dietéticas na DII estão sendo bem descritos [61-63], conforme os  
390 resultados apurados no presente estudo. É importante ressaltar que muitos  
391 desses ensaios são menores em tamanho, considerado para produzir um grau  
392 inferior de evidência, e alguns limitados pela falta de resultados de longo prazo.  
393 Em uma revisão publicada recentemente pela Cochrane, Limketkai et al. analisou  
394 18 ensaios randomizados controlados, compreendendo 1878 participantes,  
395 publicados entre 1965 e 2018 [61].

396 Além disso, as dietas de intervenção envolveu a exclusão completa ou  
397 limitação significativa de um ou mais grupos de alimentos. Como principais  
398 exemplos são elencadas as dietas incluídas com baixo teor de carboidratos,  
399 micropartículas, baixo cálcio, carnes vermelhas e processadas, dissacarídeos  
400 baixos, grãos, gorduras saturadas, dietas guiadas por sintomas, dieta orgânica  
401 altamente restrita, sem leite, dieta antiinflamatória e dieta livre de carragenina. Os  
402 diferentes estudos analisaram vários resultados, incluindo indução de remissão,  
403 recaída clínica, biomarcadores substitutos de inflamação, melhora endoscópica,  
404 qualidade de vida e necessidade de cirurgia [64-66].

405 Nesse aspecto, as intervenções dietéticas mais rigorosamente estudadas  
406 em DII são NEE, uma terapia baseada em fórmula para a DC. Numerosos

407 estudos em crianças e adolescentes demonstraram a capacidade da NEE de  
408 induzir a remissão da DC ativa em 80-85% de pacientes [67,68]. A NEE é  
409 equivalente à terapia com corticosteroides na indução da remissão clínica e  
410 superior na obtenção de cicatrização endoscópica da mucosa [67,69]. Ainda, a  
411 NEE é uma terapia de primeira linha para pediatras DC no mundo, e o protocolo  
412 de tratamento normalmente envolve a administração da fórmula para fornecer  
413 100% das necessidades calóricas e exclusão de alimentos por 6–8 semanas [69].

414 Nesse sentido, entretanto, o mecanismo exato pelo qual NEE exerce seu  
415 efeito é desconhecido. Mecanismos hipotéticos incluem limitar a exposição ao  
416 antígeno, monotonia antigênica, melhorar o estado nutricional e entrega de  
417 nutrientes, alterando a microbiota intestinal e a resposta imunológica, evitando  
418 efeitos deletérios [70]. Como NEE e dietas de exclusão são intervenções  
419 extremamente diferentes, é provável que o mecanismo pelo qual afetam a doença  
420 é igualmente diferente. Apesar da melhora clínica, estudos que examinam a  
421 metagenômica fecal em crianças com DC mostram que a NEE parece diminuir a  
422 diversidade da microbiota intestinal e promove um estado mais "disbiótico"  
423 quando em comparação com controles saudáveis [71].

424 Além disso, a capacidade funcional da microbiota intestinal também  
425 diminuiu com NEE, assim como os genes que codificam proteínas envolvidas na  
426 biossíntese de vitaminas do complexo B [71]. Em estudos que avaliaram as  
427 mudanças na microbiota intestinal em pacientes com DII tratados com terapias  
428 médicas convencionais, a disbiose melhorou com a terapia [72]. Portanto, a  
429 relação entre os efeitos benéficos da NEE e alterações na microbiota intestinal  
430 precisam de caracterização adicional e podem resultar de alterações nos  
431 metabólitos benéficos ou prejudiciais produzidos pela bactéria.

432            Nesse cenário, a NEE apresenta a capacidade de conduzir a DC à  
433 remissão, mas a NEE é difícil para manter como terapia de manutenção de longo  
434 prazo e não é eficaz para a RCU. A exclusão dietas, no entanto, são práticas  
435 como terapia de longo prazo e foram consideradas úteis em ambos os casos DC  
436 e RCU [73,74].

437            Nesse sentido, uma das dietas de exclusão mais estudadas é a dieta de  
438 carboidrato específico (CE). Esta dieta remove todos os grãos, adoçantes (exceto  
439 mel), alimentos processados e todo o leite, exceto queijos duros e iogurtes  
440 fermentados por mais de 24 horas. As melhorias clínica e laboratorial foram  
441 relatadas em pacientes pediátricos e adultos com DII [73-76]. Como corolário  
442 disso, um estudo com mais de 12 semanas em crianças e adolescentes usaram  
443 endoscopia por cápsula e demonstraram cicatrização da mucosa [77]. Foi  
444 demonstrado que a terapia com a CE resulta em mudanças significativas na  
445 composição da microbiota intestinal [73]. Ainda, uma pesquisa com 417  
446 entrevistados descobriram que os pacientes relataram melhora significativa nos  
447 sintomas [74].

448            A dieta de exclusão da doença de Crohn (DEDC) é baseada na hipótese de  
449 que os componentes da dieta ocidental promovem um microbioma pró-  
450 inflamatório e pode romper a barreira da mucosa. A dieta concentra-se na  
451 exclusão de glúten, laticínios, produtos assados sem glúten, gordura animal,  
452 emulsificantes e todos os produtos enlatados ou alimentos processados. Como  
453 exemplo, uma coorte prospectiva de participantes pediátricos e adultos com DC  
454 de leve a moderada foi tratada com nutrição enteral parcial (fórmula que fornece  
455 aproximadamente 50% da ingestão diária de calorias) e o DEDC mostrou sucesso  
456 em alcançar a indução da remissão clínica [65].

457 Além disso, certos aditivos alimentares podem promover a patogênese da  
458 DC, mas até o momento a avaliação da exposição a aditivos alimentares em  
459 humanos tem sido limitada. Assim, um estudo quantificou as exposições a  
460 aditivos alimentares em crianças com DC. As crianças foram acompanhadas por  
461 24 meses com avaliação das características da doença, ingestão alimentar e  
462 composição corporal. No início do estudo, os participantes completaram três  
463 *recalls* dietéticos de 24 horas. Os alimentos foram categorizados e a lista de  
464 ingredientes para cada item foi avaliada quanto à presença de aditivos  
465 alimentares selecionados, como polissorbato-80, carboximetilcelulose, goma  
466 xantana, lecitina de soja, dióxido de titânio, carragenina, maltodextrina e  
467 aluminossilicatos. No início do estudo, 138 participantes, com idade média de  
468  $14,2 \pm 2,8$  anos, 95% com doença inativa ou leve, foram inscritos. Um total de  
469 1325 alimentos únicos foram registrados. A exposição média por dia para goma  
470 xantana foi de  $0,96 \pm 0,72$ , carragenina  $0,58 \pm 0,63$ , maltodextrina  $0,95 \pm 0,77$  e  
471 lecitina de soja  $0,90 \pm 0,74$ . Para os 8 aditivos alimentares examinados, os  
472 participantes foram expostos a uma média (DP) de  $3,6 \pm 2,1$  aditivos totais por dia  
473 de recall e uma média (DP) de  $2,4 \pm 1,0$  aditivos diferentes por dia. Portanto,  
474 crianças com DC frequentemente consomem aditivos alimentares, e o impacto no  
475 curso da doença precisa de mais estudos [78].

476 Além disso, a dieta antiinflamatória para DII (DII-AID) é baseada em  
477 alimentos integrais que restringe a ingestão de carboidratos complexos, como  
478 açúcar refinado, grãos à base de glúten e certos amidos da dieta, mas também  
479 incorpora a ingestão de prebióticos e probióticos. A dieta também incorpora fases  
480 das texturas dos alimentos. Como exemplo, em uma pequena série de casos  
481 retrospectivos de pacientes com DII no DII-AID por pelo menos 4 semanas, todos

482 demonstraram melhoraram os sintomas clínicos [79]. Em um estudo de uma dieta  
483 semivegetariana em pacientes com remissão da DC induzida por qualquer terapia  
484 médica ou cirurgia, os pacientes mantiveram uma taxa maior de remissão clínica  
485 ao longo de 2 anos [80].

486 Ainda, o agravamento da disbiose e diminuição da produção de butirato é  
487 demonstrado com a terapia NEE e é aparentemente contra-intuitivo, assim como  
488 a falta de qualquer teor de fibra nas fórmulas comumente utilizadas para a NEE  
489 [81,82]. Pode ser o caso de que a NEE atue por meio de um mecanismo único de  
490 ação para impactar inflamação na DII em comparação com a ação de dietas de  
491 restrição. Como a microbiota intestinal pode conduzir à inflamação e responder à  
492 inflamação subjacente, uma maior elucidação do complexo entre a interação  
493 dieta, microbioma e hospedeiro ajudará a orientar a terapia futura.

494 Nesse contexto, com as descobertas paradoxais vistas em NEE versus  
495 dietas de restrição alimentar, mudanças podem ocorrer durante a transição de  
496 uma dieta para outra, fornecendo melhores entendimentos sobre os mecanismos.  
497 Como exemplo, estudos epidemiológicos demonstraram maior risco de  
498 desenvolver DII com aumento da ingestão de gordura total, ácidos graxos  
499 poliinsaturados, ácidos graxos ômega-6 e carne, enquanto frutas, vegetais, e a  
500 ingestão de fibra demonstrou ter efeitos protetores [83]. A maior ingestão de carne  
501 foi associado ao aumento do risco de recidiva da RCU em adultos e à diminuição  
502 da taxa de obtenção remissão da DC em crianças em terapia nutricional enteral  
503 parcial [84,85].

504 Mesmo uma variedade de dietas de exclusão mostraram eficácia no  
505 tratamento da inflamação em pequenos relatórios de série de casos, são  
506 necessários estudos adicionais para melhor fundamentar esses achados. Embora



507 esses estudos sugeriram que componentes específicos dos alimentos podem ser  
508 deletérios, pode ser complexo as interações de componentes alimentares dentro  
509 da matriz alimentar com a microbiota intestinal que desencadeiam e perpetuam o  
510 ciclo de inflamação na DII [86,87].

511 Apesar desses importantes achados clínicos, o mecanismo pelo qual as  
512 intervenções dietéticas influenciam as DII permanece desconhecido. Estudos  
513 envolvendo o microbioma, metaboloma e proteoma estão começando a lançar  
514 maiores detalhes e ajudarão a orientar para dietas mais direcionadas.

515

## 516 **CONCLUSÃO**

517 O presente estudo analisou as principais interações entre terapia dietética,  
518 microbiota intestinal e doença inflamatória intestinal, elucidando os principais  
519 desfechos clínicos da enfermidade após o tratamento nutrológico. Como corolário,  
520 encontrou-se importantes estudos clínicos randomizados controlados nos últimos  
521 dez anos que evidenciaram o importante papel da modulação da dieta alimentar  
522 no controle e até mesmo na remissão das DII, revelando importantes reduções  
523 nos sintomas intestinais persistentes, no equilíbrio da microbiota intestinal, na  
524 redução de marcadores de inflamação e na melhora na qualidade de vida.

525 Embora esses estudos incluídos possam ser superiores por serem estudos  
526 randomizados controlados, estudos adicionais sobre NEE e dietas com restrições  
527 mais amplas poderão mostrar um impacto mais claro sobre a DII. O mecanismo  
528 pelo qual as intervenções dietéticas influenciam as DII ainda permanece  
529 desconhecido, sendo necessário o desenvolvimento de estudos envolvendo o  
530 microbioma, metaboloma e proteoma. Portanto, as principais áreas que requerem

531 pesquisa são sobre o impacto das terapias dietéticas com/sem imunossupressão  
532 concomitante, impacto das terapias dietéticas de longo prazo, mecanismo de  
533 ação para terapias dietéticas, dietas de exclusão - componentes dietéticos  
534 importantes, análise de custo-benefício de intervenções dietéticas, e abordagens  
535 dietéticas direcionadas para modular seletivamente o microbioma.

536 Os ensaios dietéticos apresentam desafios, mas a capacidade de usar  
537 nutrição para tratar doenças é uma oportunidade. Há muito tempo é aceito que as  
538 exposições dietéticas estão associadas ao risco de desenvolver DII. Intervenção  
539 dietética com NEE ou mesmo uma mudança na gordura e o consumo de fibra  
540 resulta em uma mudança tangível no microbioma intestinal [9].

541 Esforços foram colocados no desenvolvimento de abordagens terapêuticas  
542 para modular seletivamente a microbiota intestinal, incluindo prebióticos,  
543 probióticos, antibióticos e transplante fecal, mas a formação persistente do  
544 microbioma requer manutenção contínua dessas terapias [76]. Terapias dietéticas  
545 que remodelar os padrões de consumo de alimentos podem alterar a exposição a  
546 substâncias deletérias, como aditivos alimentares selecionados, influenciar  
547 diretamente o microbioma intestinal e também ter um impacto direto no  
548 funcionamento do sistema imunológico do hospedeiro [86].

549 As terapias alimentares atualmente aceitas são NEE na DC pediátrica,  
550 terapias dietéticas para controle de sintomas e terapia nutricional para apoiar a  
551 desnutrição. Muitos indivíduos instituem mudanças dietéticas com base em fontes  
552 variadas de informação e também como uma reação ao aparecimento dos  
553 sintomas de DII. As recomendações são de validade variável. Os dados sobre a  
554 terapia NEE levaram à sua utilização como terapia padrão para indução da  
555 remissão na DC pediátrica [87].

556 A limitação do NEE é a dificuldade em sustentar a intervenção. Ensaios de  
557 DII baseados em alimentos podem envolver exclusão, suplementação ou  
558 mudanças dramáticas no padrão alimentar [62]. Até agora, parece improvável que  
559 a exclusão ou suplementação focada têm um papel na terapia de DII, mas  
560 mudanças mais profundas no padrão alimentar têm se mostrado promissoras.  
561 Embora os componentes individuais da dieta possam ser deletérios (como  
562 açúcares refinados, alto teor de gordura e aditivos alimentares específicos), pode  
563 ser que o efeito desses componentes seja equilibrado ou atenuado por outros  
564 componentes (por exemplo, fibra, antioxidantes, moléculas bioativas) [86,87].

565 Como tal, futuros ensaios dietéticos em DII devam considerar o padrão  
566 alimentar global, ao mesmo tempo que consideram o papel dos componentes  
567 dietéticos individuais. No momento, os ensaios publicados para dietas de  
568 exclusão em DII geralmente incluem uma descrição dos princípios gerais da dieta,  
569 mas não caracterizam a variabilidade dentro da intervenção proposta e o impacto  
570 que isso tem nos resultados clínicos. Os desafios a serem considerados em  
571 ensaios dietéticos baseados em alimentos em DII incluem questões com a  
572 conformidade do participante, a medição da conformidade e a variabilidade dentro  
573 de uma intervenção dietética particular [9].

574 Embora os ensaios clínicos randomizados sejam o padrão ouro para a  
575 geração de evidências para conduzir a prática clínica, o *design* de estudos  
576 inovadores e dados de estudos de coorte maiores, junto com os dados pré-  
577 clínicos, também poderão ajudar na fundamentação da literatura existente que  
578 apoia as terapias dietéticas na DII. O paradigma de confiar apenas em dados de  
579 ensaios controlados é um desafio no cenário de intervenções dietéticas que

580 requerem mudanças profundas na dieta habitual, a necessidade de manter a  
581 conformidade e o custo de implementação de tais ensaios [87].

582 Ainda, como a dieta pode ser uma terapia primária ou adjuvante, a  
583 magnitude do efeito considerada significativa pode ser diferente para estudos  
584 dietéticos em comparação com estudos de drogas. Por exemplo, se uma  
585 intervenção dietética resulta na falta de cicatrização endoscópica da mucosa, mas  
586 diminui significativamente a carga inflamatória medida por marcadores  
587 bioquímicos, o que pode sugerir que a intervenção tem um papel promissor como  
588 um adjuvante à terapia imunossupressora convencional. Como o mecanismo pelo  
589 qual a terapia dietética afeta a DII envolve exposições intestinais, o microbioma e  
590 o desencadeamento do sistema imunológico da mucosa, a dieta tem o potencial  
591 de ser utilizada junto com medicamentos para melhorar os resultados e  
592 durabilidade e minimizar os riscos associados à imunossupressão [9].

593 O reconhecimento da necessidade de dados adicionais de ensaios clínicos,  
594 incerteza inerente de eficácia para todas as terapias de DII e o potencial de  
595 benefício com intervenções dietéticas ajudará a orientar o progresso para uma  
596 melhor compreensão da utilidade da terapia dietética para indivíduos com DII.

597

## 598 **AGRADECIMENTOS**

599 Agradecemos ao apoio do Prof. Dr. Idiberto José Zotarelli Filho pela importante  
600 ajuda na análise estatística da meta-análise.

601

## 602 **FINANCIAMENTO**

603 Este estudo teve financiamento próprio e não contou com patrocínios ou  
604 parcerias.

605

**606 DECLARAÇÃO DE DIVULGAÇÃO**

607 Nada a declarar.

608

**609 CONFLITO DE INTERESSES**

610 Nada a declarar.

611

**612 DISPONIBILIDADE DE DADOS**

613 Os autores declaram que os dados que suportam os achados deste estudo estão  
614 disponíveis no artigo

615

**616 REFERÊNCIAS**

617

- 618 1. Danilova NA, Abdulkhakov SR, Grigoryeva TV, et al. Markers of dysbiosis  
619 in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ter Arkh.* 2019;  
620 91(4):17-24. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000211.
- 621 2. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria Conjunta nº 14, de 28 de novembro  
622 de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença  
623 de Crohn. Brasília; 2017.
- 624 3. Ministério da Saúde (Brasil). CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes  
625 Terapêuticas Retocolite Ulcerativa. Brasília.
- 626 4. Scaldaferrri F, Correale C, Gasbarrini A, et al. Mucosal biomarkers in  
627 inflammatory bowel disease: Key pathogenic players or disease predictors?  
628 *World J Gastroenterol.* 2010; 16(21):2616–2625.
- 629 5. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, et al. Biologics in inflammatory  
630 bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J.*  
631 2015;3(5):419-428.
- 632 6. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease [published correction  
633 appears in *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Apr 6;6(1):26] [published correction  
634 appears in *Nat Rev Dis Primers.* 2020 May 20;6(1):42] [published correction  
635 appears in *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jun 19;6(1):51]. *Nat Rev Dis*  
636 *Primers.* 2020; 6(1):22. Published 2020 Apr 2. doi:10.1038/s41572-020-  
637 0156-2
- 638 7. Khanna S, Raffals LE. The Microbiome in Crohn's Disease: Role in  
639 Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies.  
640 *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46(3):481-492. doi:  
641 10.1016/j.gtc.2017.05.004.
- 642 8. He Q, Gao Y, Jie Z, et al. Two distinct metacommunities characterize the  
643 gut microbiota in Crohn's disease patients. *Gigascience.* 2017; 6(7):1-11.  
644 doi: 10.1093/gigascience/gix050.
- 645 9. Green N, Miller T, Suskind D, et al. A Review of Dietary Therapy for IBD  
646 and a Vision for the Future. *Nutrients.* 2019; 11(5):pii E947. doi:  
647 10.3390/nu11050947.

- 648 10. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et  
649 al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-  
650 oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011; 60:923-929.
- 651 11. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, et al. Epidemiology and Natural History  
652 Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory  
653 Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease.  
654 *Gut* 2012; 61:622-629.
- 655 12. Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American  
656 College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am*  
657 *J Gastroenterol* 2001; 96:635-643.
- 658 13. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and  
659 prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc*  
660 *Nutr Soc* 2007; 66:307-315.
- 661 14. Kirschner BS. Differences in the management of inflammatory bowel  
662 disease in children and adolescents compared to adults. *Neth J Med*  
663 1998;53:S13-8.
- 664 15. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, et al. Review article: faecal  
665 transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol*  
666 *Ther* 2011; 34:409-415.
- 667 16. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, et al. Inflammatory bowel  
668 diseases with onset in childhood: clinical features, morbidity, and mortality  
669 in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:139-147.
- 670 17. Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory  
671 bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S139-144.
- 672 18. Shapira SN, Christofk HR. Metabolic Regulation of Tissue Stem Cells.  
673 *Trends Cell Biol.* 2020; 30(7):566-576. doi: 10.1016/j.tcb.2020.04.004.
- 674 19. Basson A. Vitamin D. Crohn's disease in the adult patient: a review. *J*  
675 *Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38:438-458.
- 676 20. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Familial empiric risk estimates of  
677 inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology.*  
678 1989;96(4):1016-1020.
- 679 21. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T-cell responses  
680 to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis.  
681 *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(suppl 1):4615-4622.
- 682 22. Teng F, Klinger CN, Felix KM, et al. Gut microbiota drive autoimmune  
683 arthritis by promoting differentiation and migration of Peyer's patch T  
684 follicular helper cells. *Immunity.* 2016; 44(4):875-888.
- 685 23. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate  
686 regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell*  
687 *Metab.* 2011; 13(5):517-526.
- 688 24. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-  
689 chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;  
690 341(6145):569-573.
- 691 25. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of  
692 inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
- 693 26. Schloss PD, Westcott SL, Ryabin T, et al. Introducing mothur: open-source,  
694 platform-independent, community-supported software for describing and  
695 comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75:7537-  
696 7541.

- 697 27. Basson A. Vitamin D. Crohn's disease in the adult patient: a review. *J*  
698 *Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38:438-458.
- 699 28. Xu XR, Liu CQ, Feng BS. Dysregulation of mucosal immune response in  
700 pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;  
701 20:3255-3264.
- 702 29. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, et al. Incidence, clinical  
703 characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a  
704 population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;  
705 19(6):1218-1223.
- 706 30. Den Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-chain fatty acids protect  
707 against high-fat diet-induced obesity via a PPAR $\gamma$ -dependent switch from  
708 lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes.* 2015; 64(7):2398-2408.
- 709 31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group. Preferred  
710 Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA  
711 Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.  
712 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- 713 32. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. Grade guidelines: 3 rating  
714 the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology, Maryland Heights.*  
715 2011; 64(4):401-416. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- 716 33. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of*  
717 *Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane  
718 Collaboration; 2011.
- 719 34. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of Low FODMAP Diet on  
720 Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients  
721 With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial.  
722 *Gastroenterology.* 2020; 158(1):176-188.e7. doi:  
723 10.1053/j.gastro.2019.09.024.
- 724 35. Cox SR, Prince AC, Myers CE, et al. Fermentable Carbohydrates  
725 [FODMAPs] Exacerbate Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients  
726 With Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-blind, Placebo-  
727 controlled, Cross-over, Re-challenge Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;  
728 11(12):1420-1429. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx073.
- 729 36. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, et al. Low-FODMAP diet reduces  
730 irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease.  
731 *World J Gastroenterol.* 2017; 23(18):3356-3366. doi:  
732 10.3748/wjg.v23.i18.3356..
- 733 37. Bodini G, Zanella C, Crespi M, et al. A randomized, 6-wk trial of a low  
734 FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition.* 2019;  
735 67-68:110542. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.023.
- 736 38. Papada E, Amerikanou C, Torović L, et al. Plasma free amino acid profile in  
737 quiescent Inflammatory Bowel Disease patients orally administered with  
738 Mastiha (*Pistacia lentiscus*); a randomised clinical trial. *Phytomedicine.*  
739 2019; 56:40-47. doi: 10.1016/j.phymed.2018.08.008.
- 740 39. Jian L, Anqi H, Gang L, et al. Food Exclusion Based on IgG Antibodies  
741 Alleviates Symptoms in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *Inflamm*  
742 *Bowel Dis.* 2018; 24(9):1918-1925. doi: 10.1093/ibd/izy110.
- 743 40. Albenberg L, Brensinger CM, Wu Q, et al. A diet low in red and processed  
744 meat does not reduce rate of crohn's disease flares. *Gastroenterology.*  
745 2019; 157(1):128-136.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.015.

- 746 41. Svolos V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of active crohn's disease  
747 with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition.  
748 *Gastroenterology*. 2019; 156(5):1354-1367.e6. doi:  
749 10.1053/j.gastro.2018.12.002.
- 750 42. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial  
751 enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled  
752 trial. *Gastroenterology*. 2019; 157(2):440-450.e8. doi:  
753 10.1053/j.gastro.2019.04.021.
- 754 43. Racine A, Carbonnel F, Chan SS, et al. Dietary Patterns and Risk of  
755 Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study.  
756 *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(2):345-354. doi:  
757 10.1097/MIB.0000000000000638.
- 758 44. Braly K, Williamson N, Shaffer ML, et al. Nutritional Adequacy of the  
759 Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J*  
760 *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(5):533-538. doi:  
761 10.1097/MPG.0000000000001613.
- 762 45. Machado JF, Oya V, Coy CS, et al. Whey and soy protein supplements  
763 changes body composition in patients with Crohn's disease undergoing  
764 azathioprine and anti-TNF-alpha therapy. *Nutr Hosp*. 2015; 31(4):1603-  
765 1610. doi: 10.3305/nh.2015.31.4.8362.
- 766 46. Brotherton CS, Taylor AG, Bourguignon C, et al. A high-fiber diet may  
767 improve bowel function and health-related quality of life in patients with  
768 Crohn disease. *Gastroenterol Nurs*. 2014; 37(3):206-216. doi:  
769 10.1097/SGA.0000000000000047.
- 770 47. Sökülmez P, Demirbağ AE, Arslan P, et al. Effects of enteral nutritional  
771 support on malnourished patients with inflammatory bowel disease by  
772 subjective global assessment. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25(5):493-507.  
773 doi: 10.5152/tjg.2014.4955.
- 774 48. Kyaw MH, Moshkovska T, Mayberry J. A prospective, randomized,  
775 controlled, exploratory study of comprehensive dietary advice in ulcerative  
776 colitis: impact on disease activity and quality of life. *Eur J Gastroenterol*  
777 *Hepatol*. 2014; 26(8):910-917. doi: 10.1097/MEG.000000000000127.
- 778 49. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Nutritional therapy versus 6-  
779 mercaptopurine as maintenance therapy in patients with Crohn's disease.  
780 *Dig Liver Dis*. 2012; 44(8):649-654. doi: 10.1016/j.dld.2012.03.007
- 781 50. Kang Y, Kim S, Kim SY, Koh H. Effect of short-term partial enteral nutrition  
782 on the treatment of younger patients with severe Crohn's disease. *Gut*  
783 *Liver*. 2015; 9(1):87-93. doi: 10.5009/gnl13345.
- 784 51. Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD  
785 and a Vision for the Future. *Nutrients*. 2019; 11(5):947. doi:  
786 10.3390/nu11050947.
- 787 52. Voitk AJ, Brown RA, McArdle AH, et al. Clinical uses of an elemental diet:  
788 Preliminary studies. *Can. Med. Assoc. J*. 1972; 107:123–129.
- 789 53. Voitk AJ, Echave V, Feller JH, et al. Experience with elemental diet in the  
790 treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch*.  
791 *Surg*. 1973; 107:329–333.
- 792 54. Ricour C, Duhamel, JF, Nihoul-Fekete C. Use of parenteral and elementary  
793 enteral nutrition in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis in  
794 children. *Arch. Fr. Pediatr*. 1977; 34:505-513.



- 795 55. Navarro J, Vargas J, Cezard JP, et al. Prolonged constant rate elemental  
796 enteral nutrition in Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1982;  
797 1:541–546.
- 798 56. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Potential beneficial effects of  
799 butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J. Gastroenterol.*  
800 2011; 17:1519–1528.
- 801 57. Van Immerseel F, Ducatelle R, De Vos M, et al. Butyric acid-producing  
802 anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory  
803 bowel disease. *J. Med. Microbiol.* 2010; 59:141–143.
- 804 58. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-  
805 chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;  
806 341:569–573.
- 807 59. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and “western-  
808 lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity* 2014; 40:833–842.
- 809 60. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the  
810 mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*  
811 2015; 519:92-96.
- 812 61. Limketkai BN, Iheozor-Ejiofor Z, Gjuladin-Hellon T, et al. Dietary  
813 interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory  
814 bowel disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 2:CD012839.
- 815 62. Knight-Sepulveda K, Kais, S, Santaolalla R, et al. Diet and inflammatory  
816 bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 11:511-520.
- 817 63. Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD—insights and advice.  
818 *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12:133–146.
- 819 64. Day AS, Lopez RN. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's  
820 disease. *World J. Gastroenterol.* 2015; 2:6809-6816.
- 821 65. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial enteral nutrition with a  
822 Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in  
823 children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014;  
824 20:1353–1360.
- 825 66. Suskind DL, Cohen SA, Brittnacher MJ, et al. Clinical and fecal microbial  
826 changes with diet therapy in active inflammatory bowel disease. *J. Clin.*  
827 *Gastroenterol.* 2018; 52:155.
- 828 67. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus  
829 corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: A  
830 randomized controlled open-label trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;  
831 4:744–753.
- 832 68. Day AS, Whitten KE, Sidler M, et al. Systematic review: Nutritional therapy  
833 in paediatric Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27:293-307.
- 834 69. Gorard DA, Hunt JB, Payne-James JJ, et al. Initial response and  
835 subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or  
836 prednisolone. *Gut* 1993; 34:1198-1202.
- 837 70. Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory  
838 bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16:1442-1448.
- 839 71. Quince C, Ijaz UZ, Loman N, et al. Extensive modulation of the fecal  
840 metagenome in children with Crohn's disease during exclusive enteral  
841 nutrition. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110:1718-1729.
- 842 72. Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al. Gut microbiota and IBD: Causation or  
843 correlation? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14: 573-584.

- 844 73. Lane ER, Lee D, Suskind DL. Dietary therapies in pediatric inflammatory  
845 bowel disease: An evolving inflammatory bowel disease paradigm.  
846 *Gastroenterol. Clin.* 2017; 46:731-744.
- 847 74. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, et al. Patients perceive clinical benefit  
848 with the specific carbohydrate diet for inflammatory bowel disease. *Dig. Dis.*  
849 *Sci.* 2016; 61:3255-3260.
- 850 75. Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, et al. Nutritional therapy in pediatric  
851 Crohn disease: The specific carbohydrate diet. *J. Pediatr. Gastroenterol.*  
852 *Nutr.* 2014; 58:87-91.
- 853 76. Kakodkar S, Farooqui AJ, Mikolaitis SL, et al. The specific carbohydrate  
854 diet for inflammatory bowel disease: A case series. *J. Acad. Nutr. Diet.*  
855 2015; 115:1226–1232.
- 856 77. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, et al. Clinical and mucosal improvement with  
857 specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J. Pediatr.*  
858 *Gastroenterol. Nutr.* 2014; 59:516-521.
- 859 78. Lee D, Swan CK, Suskind D, et al. Children with Crohn's Disease  
860 Frequently Consume Select Food Additives. *Dig Dis Sci.* 2018;  
861 63(10):2722-2728. doi: 10.1007/s10620-018-5145-x.
- 862 79. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitte GM, et al. An anti-inflammatory diet  
863 as treatment for inflammatory bowel disease: A case series report. *Nutr. J.*  
864 2014;13:5.
- 865 80. Chiba M, Abe T, Tsuda H, et al. Lifestyle-related disease in Crohn's  
866 disease: Relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J.*  
867 *Gastroenterol.* 2010; 16:2484-2495.
- 868 81. MacLellan A, Moore-Connors J, Grant S, et al. The impact of Exclusive  
869 Enteral Nutrition (EEN) on the gut microbiome in crohn's disease: A review.  
870 *Nutrients* 2017; 9:447.
- 871 82. Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L, et al. Decline in presumptively protective  
872 gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with  
873 disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition.  
874 *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20:861–871.
- 875 83. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev.*  
876 *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12:205-217.
- 877 84. Jowett SL, Seal CJ, PearceMS, et al. Influence of dietary factors on the  
878 clinical course of ulcerative colitis: A prospective cohort study. *Gut* 2004;  
879 53:1479–1484.
- 880 85. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, et al. Comparative effectiveness of  
881 nutritional and biological therapy in North American children with active  
882 crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21:1786–1793.
- 883 86. Rapozo DC, Bernardazzi C, Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory  
884 bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol.* 2017;  
885 23(12):2124-2140. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2124.
- 886 87. Altajar S, Moss A. Inflammatory Bowel Disease Environmental Risk  
887 Factors: Diet and Gut Microbiota. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(12):57.  
888 doi: 10.1007/s11894-020-00794-y.
- 889  
890  
891  
892

893 **TABELAS**

894

895

896 **Tabela 1.** Quadro do PICOS (Patients; Intervenção; Control; Outcomes and Study  
897 Design).

898

---

<b>Patients</b>	Portadores de doença inflamatória intestinal
<b>Intervention</b>	Tratamento nutrológico
<b>Control</b>	Apenas tratamento farmacológico
<b>Outcomes</b>	Melhora do quadro inflamatório
<b>Study Design</b>	Estudos Randomizados Controlados; Prospectivos; Retrospectivos (observacionais/epidemiológicos)

899

900

901

902

903

904

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918 **Tabela 2.** Principais características e resultados gerais dos estudos clínicos nos  
 919 últimos dez anos que evidenciaram o importante papel nutrológico dietético no  
 920 controle e/ou remissão das DII.

AUTORES /DADOS	TIPO DE ESTUDO	N	DII	DIETA	PRINCIPAIS RESULTADOS (Melhora)	SEGUIMENTO (meses)
Cox et al. 2020 [34]	RCT*	52	DC e RCU	↓ FODMAP**	- Sintomas intestinais persistentes - Microbioma intestinal - Marcadores circulantes de inflamação	1
Cox et al. 2017 [35]	RCT	29	DC e RCU	↓ FODMAP	- Sintomas intestinais persistentes - Microbioma intestinal - Marcadores circulantes de inflamação	1
Pedersen et al. 2017 [36]	RCT	89	DC e RCU	↓ FODMAP	- Sintomas intestinais persistentes - Microbioma intestinal - Marcadores circulantes de inflamação	1,5
Bodini et al. 2019 [37]	RCT	55	DC e RCU	↓ FODMAP	- Sintomas intestinais persistentes - Microbioma intestinal - Marcadores circulantes de inflamação	1,5
Papada et al. 2019 [38]	RCT	68	DC e RCU	Mastiha (2,8g/dia)	- Aumento da IL-6 sérico, calprotectina fecal e lactoferrina fecal no grupo placebo - Atenuação no aumento dos níveis de AA livres no grupo Mastiha	6
Jian et al., 2018 [39]	Prospectivo controlado	97	RCU	dieta de exclusão guiada por imunoglobulina G (IgG)	- Manifestações extraintestinais diminuiu de 7 para 2 no grupo intervenção - Índice de massa corporal média e albumina maiores no grupo intervenção	6
Albenberg et al. 2019 [40]	RCT	214	DC	↓ Carne vermelha	- Recaída moderada a grave ocorreu em 62% dos participantes no grupo com maior consumo de carne e 42% dos participantes no grupo de baixo consumo.	20
Svolos et al., 2018 [41]	RCT	25	DC	NEE vs. CD-TREAT***	Em crianças que receberam CD-TREAT, 4 (80%) tiveram uma resposta clínica e 3 (60%) entraram em remissão, com reduções	2

					simultâneas significativas na calprotectina fecal	
Levine et al. 2019 [42]	Prospectivo controlado	74	DC	NEE vs. CDED+PEN****	- Crianças que receberam DEDC mais NEP, a remissão livre de corticosteroides foi associada à reduções sustentadas na inflamação, com base no nível sérico de proteína C reativa, nível fecal de calprotectina e Proteobacteria fecal	3
Racine et al. 2016 [43]	Prospectivo controlado	256 (RCU) 117 (DC) 4(control e por caso)	RCU e DC	Alto Teor de açúcar e refrigerantes redução de vegetais	- Os consumidores de açúcar e refrigerantes estavam em maior risco de RCU se tivessem baixo consumo de vegetais	24 meses
Braly et al., 2017 [44]	Prospectivo controlado	8	DC e RCU	Carboidratos específicos	- Seis dos 8 indivíduos ganharam peso, 1 indivíduo perdeu peso e 1 não alterou o peso. A ingestão de energia foi significativamente maior do que 100% da ingestão diária recomendada (IDR)/ingestão adequada para 64% das doses diárias concluídas	3 meses
Machado et al., 2015 [45]	Prospectivo controlado	68	DC	Proteínas do soro do leite e de soja	- A suplementação com soro de leite e proteínas de soja altera a composição corporal por meio da redução da gordura corporal e contribui para o controle da inflamação	4 meses
Brotherton et al., 2014 [46]	RCT	7	DC	Fibras de cereais (trigo)	- Não causou efeitos adversos, e os participantes relataram melhora na qualidade de vida relacionada à saúde (p=0,028) e função gastrointestinal (p=0,008) em comparação com o grupo de controle.	1 mês
Sökülmez et al., 2014 [47]	RCT	38	DC e RCU	Dietas hospitalares regulamentadas (macronutrientes e fibras)	- Os níveis de consumo de macronutrientes e fibra solúvel em água melhoraram os sintomas intestinais persistentes com significância estatística	1 mês
Kyaw et al., 2014 [48]	RCT	112	RCU		- Houve um aumento médio na pontuação do Questionário de Doença Inflamatória Intestinal no	6 meses

					grupo de intervenção em comparação com uma redução na pontuação no grupo de controle. - Um total de 69% dos pacientes no grupo de intervenção considerou o conselho dietético significativamente útil	
Hanai et al., 2012 [49]	RCT	95	DC	Elental (≥900 kcal/dia) vs. 6-mercaptopurina	- Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre 6-mercaptopurina e Elental. - No grupo da 6-mercaptopurina, 2 pacientes apresentaram lesão hepática e um desenvolveu alopecia. -Elental deve ser útil para a terapia de manutenção de longo prazo na doença de Crohn	24 meses
Kang et al., 2015 [50]	Prospectivo controlado	78	DC	NEP de curto prazo (n=17) (1 mês)	- O estado nutricional melhorou substancialmente após 1 ano de tratamento no grupo de DC grave. - O grupo <13 anos demonstrou melhor melhora do estado nutricional do que o grupo ≥13 anos	12 meses

921

922 \***RCT** - randomized controlled trial.923 \*\* **FODMAP** -Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides, and Polyols924 \*\*\* Individualized food-based diet (**CD-TREAT**), with similar composition to **EEN**925 \*\*\*\* CD exclusion diet (**CDED**), partial enteral nutrition (**PEN**)

926

927

928

929

930

931

932 **Tabela 3.** principais desfechos de cada estudo elencado em relação à redução  
 933 dos sintomas, redução da síndrome inflamatória intestinal (SII), melhora da  
 934 qualidade de vida (QoL) e melhora da microbiota intestinal. A maioria dos estudos  
 935 apresentaram  $p < 0,001$  em relação ao grupo controle de cada estudo, ou seja,  
 936 apresentaram diferença estatística significativa.

937  
 938

<b>Autores /Dados</b>	<b>Redução dos sintomas*</b>	<b>Redução SII</b>	<b>Aumento QoL</b>	<b>Melhora da Microbiota Intestinal</b>
Cox et al. 2020 [34]	1	1	1	1
Cox et al. 2017 [35]	1	1	1	**(-)
Pedersen et al. 2017 [36]	1	1	1	(-)
Bodini et al. 2019 [37]	1	1	1	(-)
Papada et al. 2019 [38]	0	0	0	(-)
Jian et al., 2018 [39]	1	1	1	(-)
Albenberg et al. 2019 [40]	1	1	1	(-)
Svolos et al.,2018 [41]	1	1	1	1
Levine et al. 2019 [42]	1	1	1	1
Racine et al. 2016 [43]	0	0	0	0
Braly et al., 2017 [44]	1	1	1	1
Machado et al., 2015 [45]	1	1	1	(-)
Brotherton et al., 2014 [46]	1	1	1	(-)
Sökülmez et al., 2014 [47]	1	1	1	(-)
Kyaw et al., 2014 [48]	1	1	1	(-)
Hanai et al., 2012 [49]	1	1	1	(-)
Kang et al., 2015 [50]	1	1	1	(-)

939 \* O código 1 significa resposta “sim” e o código 0 significa resposta “não” em  
 940 termos de denotação estatística. \*\*(-) não informado nos estudos.

941

942

943

944

945

946 **Tabela 4.** Correlação entre as variáveis Redução dos Sintomas **vs.** Aumento QoL  
 947 pelo método do Chi-Square ( $X^2$ ), com  $p < 0,05$  com associação estatística  
 948 significativa, no IC de 95%. O código 1 significa resposta “sim” e o código 0  
 949 significa resposta “não” em termos de denotação estatística.

950

Variáveis	Aumento QoL (0)	Aumento QoL (1)	Total
<b>Redução dos Sintomas (0)</b> (observado)	2	0	2
(esperado)	0,235	1,765	
Contribuição para Chi-square	13,235	1,765	
<b>Redução dos Sintomas (1)</b> (observado)	0	15	15
(esperado)	1,765	0,154	
Contribuição para Chi-square	1,765	<b>14,336</b>	
<b>Total</b>	2	15	17
<b>Chi-Square Test</b>	<b>Chi-Square</b>	<b>DF</b>	<b>p-value</b>
<b>Pearson</b>	17,000	1	0,019
<b>Likelihood Ratio</b>	12,315	1	0,019

951

952

953

954

955

956

957

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

970

971



972 **Tabela 5.** Correlação entre as variáveis Redução dos Sintomas vs. Melhora\_MI  
 973 pelo método do Chi-Square ( $X^2$ ), com  $p < 0,05$  com associação estatística  
 974 significativa, no IC de 95%. O código 1 significa resposta “sim” e o código 0  
 975 significa resposta “não” em termos de denotação estatística.  
 976

Variáveis / números	Redução dos Sintomas (0)	Redução dos Sintomas (1)	Total
			13
<b>Melhora_MI (0)</b> (observado)	2	11	
(esperado)	1,529	11,471	
Contribuição para Chi-square	0,14480	0,01931	
<b>Melhora_MI (1)</b> (observado)	0	4	4
(esperado)	0,471	0,2387	
Contribuição para Chi-square	0,47059	<b>19,0627</b>	
<b>Total</b>			17
<b>Chi-Square Test</b>	<b>Chi-Square</b>	<b>DF</b>	<b>p-value</b>
<b>Pearson</b>	21,000	1	0,011
<b>Likelihood Ratio</b>	18,415	1	0,011

977

978

979

980

981

982

983

984

985

986

987

988

989

990 **FIGURAS**

991

992 **Figura 1.** Exemplo da estrutura de pesquisa no PubMed, a mesma estratégia de  
993 busca foi utilizada nas demais bases de dados.

994

995

<b>PubMed</b>	Inflammatory bowel disease <b>OR</b> Functional Nutrition <b>OR</b> Diet therapy <b>OR</b> Nutrological treatment <b>OR</b> Gut microbiota <b>OR</b> Quality of life
<b>AND</b>	
<b>PubMed</b>	Randomized controlled trial <b>OR</b> Prospective study <b>OR</b> Retrospective study <b>OR</b> Observational/Epidemiological studies
<b>NOT</b>	
<b>PubMed</b>	<b>OR</b> Case reports <b>OR</b> Editorials <b>OR</b> Letters to the editor <b>OR</b> Review study <b>OR</b> Meta-analysis

996

997

998

999

1000

1001

1002

1003

1004

1005

1006

1007

1008

1009

1010

1011

1012

1013

1014

1015

1016 **Figura 2.** Processo de seleção de artigos científicos.

1017

1018

1019

1020

1021

1022

1023

1024

1025

1026

1027

1028

1029

1030

1031

1032

1033

1034

1035

1036

1037

1038

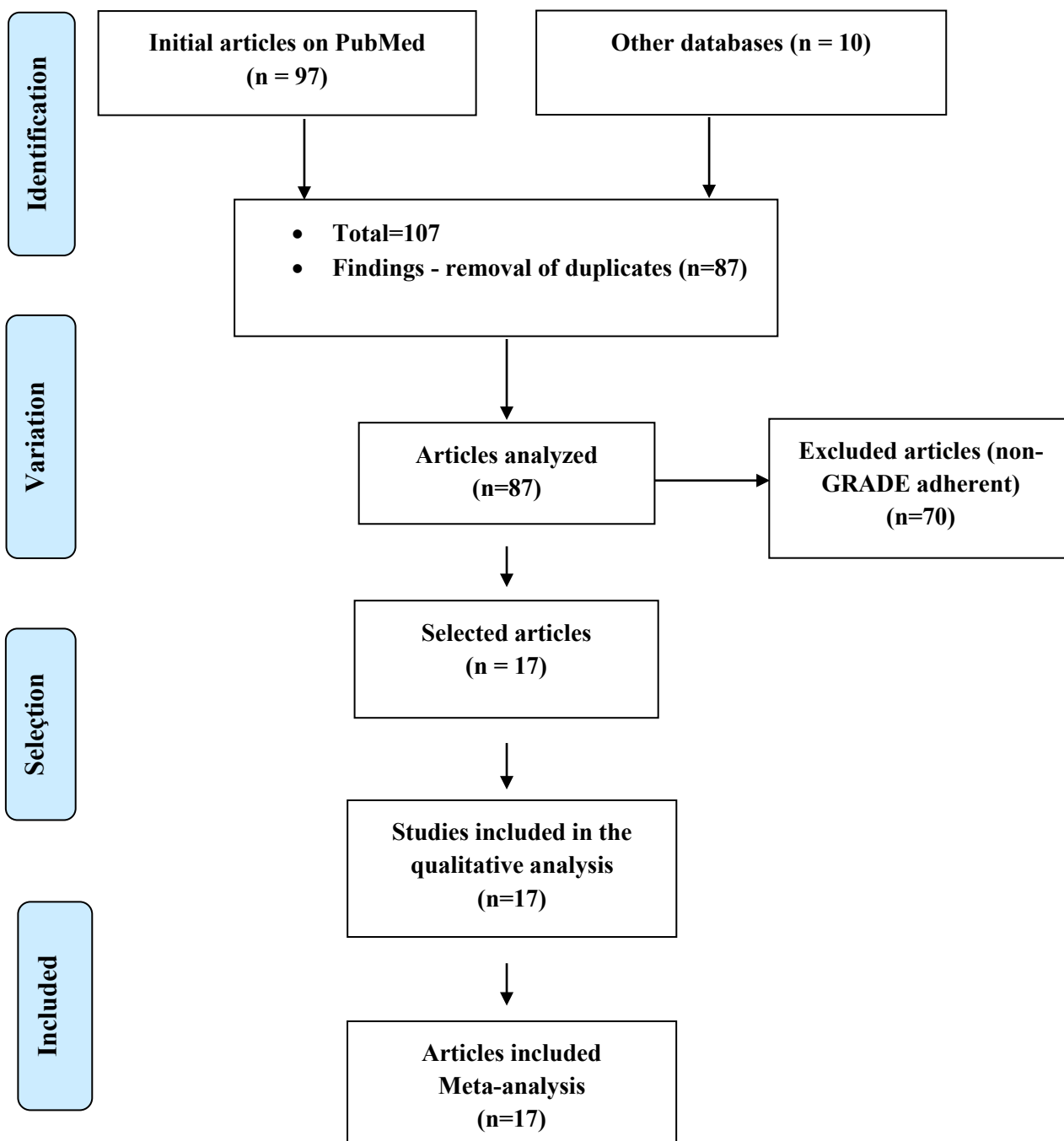
1039

1040

1041

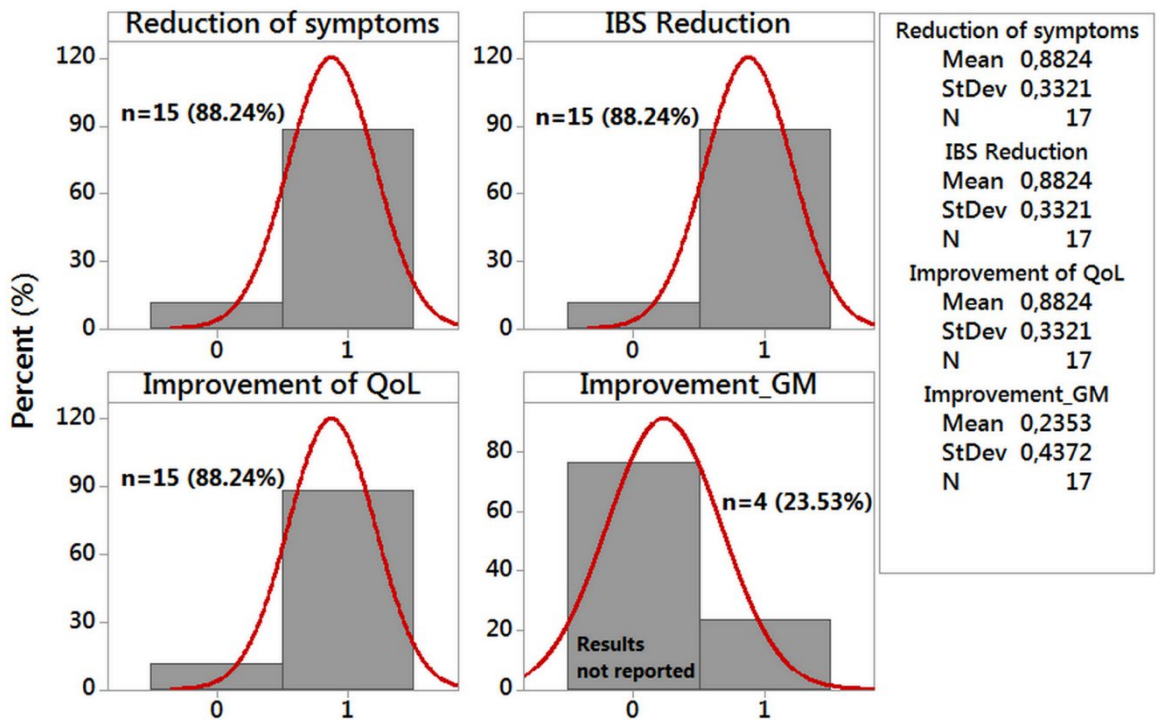
1042

1043



1044 **Figura 3.** Gráfico histograma apresentando os dados numéricos e em  
 1045 porcentagem da ocorrência da redução dos sintomas, redução da SII, melhora da  
 1046 QoL e melhora da microbiota intestinal. O código 1 significa resposta “sim” e o  
 1047 código 0 significa resposta “não” em termos de denotação estatística.  
 1048

1049



1050

1051

1052

1053

1054

1055

1056

1057

1058

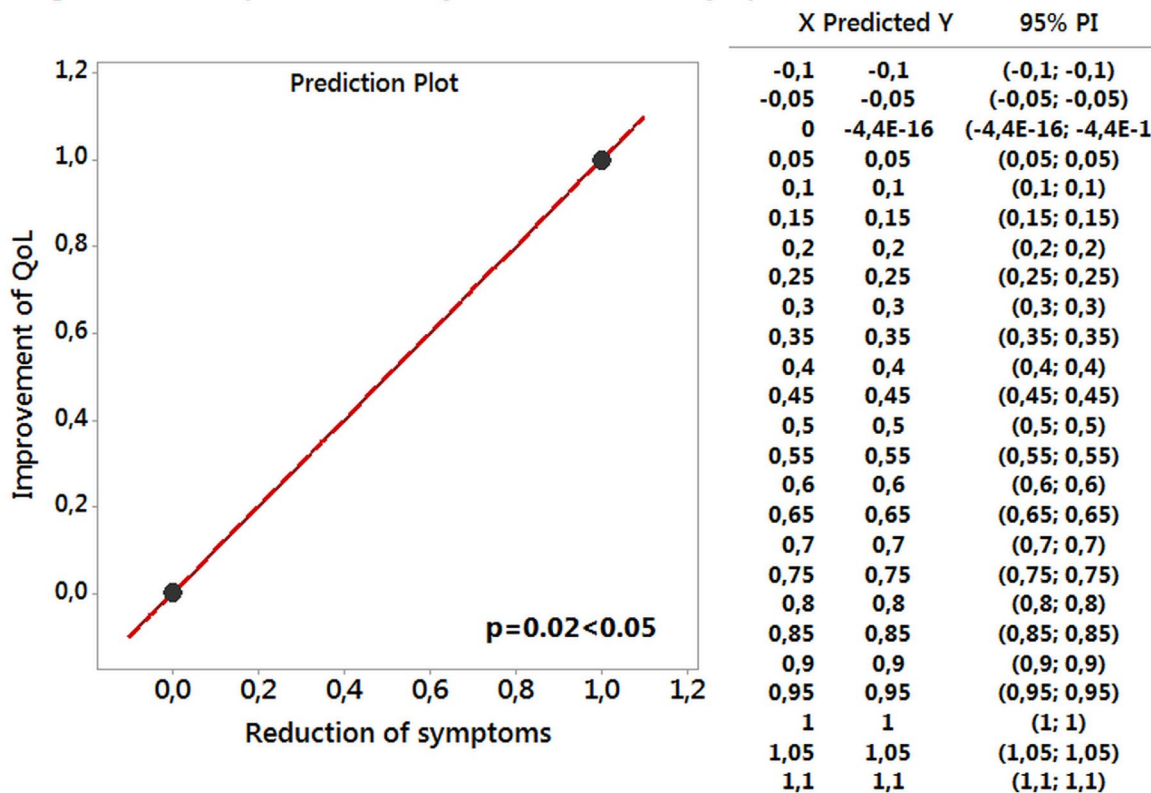
1059

1060

1061 **Figura 4.** Análise de regressão logística binária preditiva em relação à redução  
 1062 dos sintomas e aumento QoL, com  $p < 0,05$  significativo.

1063

Regression for Improvement of QoL vs Reduction of symptoms



1064

1065

1066

1067

1068

1069

1070

1071

1072

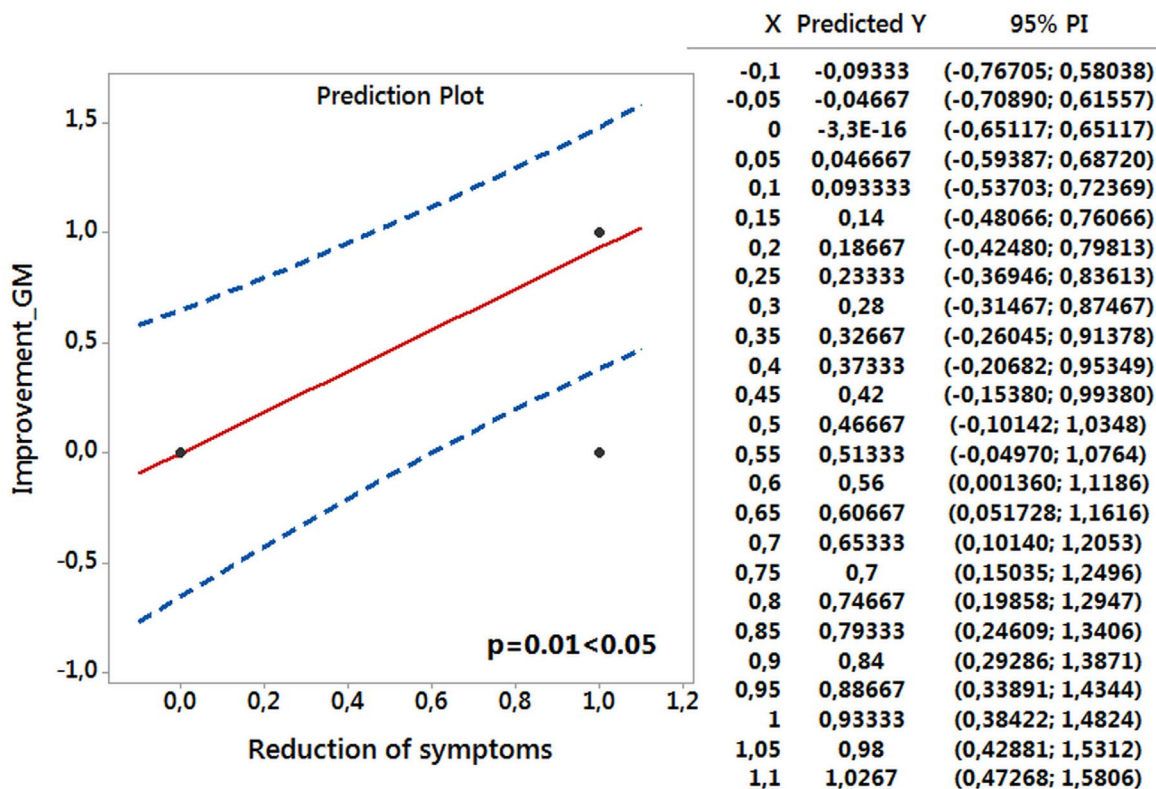
1073

1074

1075 **Figura 5.** Análise de regressão logística binária preditiva em relação à redução  
 1076 dos sintomas e aumento QoL, com  $p < 0,05$  significativo.

1077

Regression for Improvement\_GM vs Reduction of symptoms



1078

1079

1080

1081

1082

1083

1084

1085

1086

1087