



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SEGURANÇA ALIMENTAR E
NUTRICIONAL – PPGSAN
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL

DANIELA CORDEIRO MOURA

**CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA FECAL E DESENVOLVIMENTO DE
PROTOCOLO PARA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS
E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL**

RIO DE JANEIRO

2023



DANIELA CORDEIRO MOURA

**CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA FECAL E DESENVOLVIMENTO DE
PROTOCOLO PARA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS
E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção de título de Mestrado Profissional do Programa de Pós-graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Orientadora: Profa. Dra. Thaís da Silva Ferreira

Coorientadora: Fabricia Junqueira das Neves

RIO DE JANEIRO

2023

DANIELA CORDEIRO MOURA

**CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA FECAL E DESENVOLVIMENTO DE
PROTOCOLO PARA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS
E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL**

Dissertação apresentada como requisito à
obtenção de título de Mestrado Profissional
do Programa de Pós-graduação em
Segurança Alimentar e Nutricional
(PPGSAN) da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Aprovado em: 27/02/2023

Banca examinadora:

Thaís da Silva Ferreira

Profa. Dra. Thaís da Silva Ferreira (Orientadora)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profa. Dra. Michelle Teixeira Teixeira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profa. Dra. Patrícia Dias de Brito
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

MOURA, Daniela Cordeiro. **Caracterização da microbiota fecal e desenvolvimento de protocolo para suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos na doença inflamatória intestinal**. 2023, 121f. Dissertação de Mestrado (Mestrado Profissional em Segurança Alimentar e Nutricional) – Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, 2023.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Na doença inflamatória intestinal (DII) estão descritas alterações na microbiota intestinal e o uso de suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos emerge como alternativa para modular a microbiota. Entretanto, são raros os estudos brasileiros que caracterizam a microbiota intestinal na DII, e não existem critérios definidos para a prescrição desses suplementos. **OBJETIVOS:** Caracterizar a microbiota fecal de indivíduos com DII em atendimento ambulatorial e desenvolver protocolo clínico que oriente a prescrição de prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos com DII. **MÉTODOS:** Foram conduzidos um estudo observacional transversal de avaliação da microbiota fecal de adultos com DII, e uma pesquisa de desenvolvimento tecnológico de produto técnico que consiste em protocolo para suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos com DII. No primeiro, foi analisada a microbiota das fezes de indivíduos atendidos no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), por sequenciamento genético do DNA bacteriano. Dados clínicos e demográficos, medidas antropométricas e da composição corporal e o consumo alimentar habitual foram avaliados. Os participantes foram divididos em grupos de acordo com tipo de DII e atividade de doença para análises comparativas. Para o desenvolvimento do protocolo, foi conduzida revisão de literatura em 4 bases de dados (Pubmed, Cochrane, *Web of Science* e LILACS) para construção de um corpo de evidências que deram origem ao conteúdo abordado. A validação do conteúdo do protocolo foi realizada pelo método Delphi. **RESULTADOS:** No estudo transversal, foram avaliados 29 indivíduos com DII com $54,6 \pm 13,8$ anos, sendo 41,4% com doença de Crohn (DC) e 58,6% com colite ulcerativa (CU); e 37,9% com doença ativa (ATIV). Foi observada elevada prevalência de excesso de peso corporal (58,6%), sem diferença entre os grupos de interesse. Os grupos eram semelhantes também quanto às características clínicas, demográficas, estado nutricional, consumo alimentar (exceto

pela ingestão de lipídios e fibras), diversidade da microbiota intestinal e abundância relativa de filos, gêneros e espécies escolhidas (exceto pelo gênero *Streptococcus*, predominante no grupo ATIV: 0,25 [0,05-1,00] *versus* 0,03 [0,01-0,08]; p=0,03). O grupo ATIV apresentou consumo de lipídios menor (25,6±6,3 *versus* 31,6±6,4 g; p=0,02); e de fibras maior que o grupo em remissão (REM; variação em relação ao recomendado=106,6 [67,2-221,9] *versus* 66,2 [45,6-113,9%]; p=0,04), e mais próximo da recomendação para idade. Em relação a valores descritos em indivíduos saudáveis, estavam reduzidas a riqueza (índices Chao 1=363,78±158,41 e Simpson=0,08±0,36), a uniformidade (índice Shannon=3,46±0,52) e, portanto, a diversidade da comunidade bacteriana. A razão Bacillota/Bacteroidota revelou desequilíbrio entre os filos mais presentes no intestino humano, com predomínio marcante do primeiro (2,0 [1,4-3,3]). A pesquisa de desenvolvimento tecnológico gerou protocolo para suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos com DII, estruturado em 17 recomendações organizadas de acordo com tipo, fase e situação/condição específica da DII. Foram incluídas proposta de conduta prática quando possível e justificativas com base nas evidências encontradas. O conteúdo do protocolo foi validado por um corpo de 12 especialistas com 93,3% de concordância geral, após duas rodadas de avaliações. **CONCLUSÃO:** O estudo observacional identificou aspectos relacionados à disbiose intestinal numa amostra de indivíduos com DII com elevada prevalência de excesso de peso e consumo reduzido de fibras, sendo a adiposidade corporal e a ingestão de fibras associadas à diversidade bacteriana. A pesquisa de desenvolvimento tecnológico permitiu a construção de protocolo para suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos com DII com base em corpo robusto de evidências científicas.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal. Microbiota. Prebiótico. Probiótico. Protocolo clínico.

MOURA, Daniela Cordeiro. **Characterization of fecal microbiota and the development of a protocol for supplementation of prebiotics, probiotics and symbiotics for adults with inflammatory bowel disease.** 2023, 121f. Dissertação de Mestrado (Mestrado Profissional em Segurança Alimentar e Nutricional) – Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, 2023.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In inflammatory bowel disease (IBD), changes in intestinal microbiota are described and the use of prebiotic, probiotic and symbiotic supplements emerges as an alternative to modulate the microbiota. However, Brazilian studies characterizing the intestinal microbiota in IBD are scarce, and there are no defined criteria for the prescription of these supplements. **OBJECTIVES:** To characterize the fecal microbiota of subjects with IBD in outpatient care and to develop a clinical protocol that guides the prescription of prebiotics, probiotics and symbiotics for adults with IBD. **METHODS:** A cross-sectional observational study to evaluate the fecal microbiota of adults with IBD, and research on the technological development of a technical product consisting of a protocol for the prescription of prebiotics, probiotics and symbiotics for adults with IBD were conducted. In the first, subjects treated at the University Hospital Gaffrée e Guinle (HUGG) were selected. The microbiota was analyzed through genetic sequencing of bacterial DNA extracted from their feces. Clinical and sociodemographic data, anthropometric and body composition measurements, and usual food consumption were evaluated. Participants were divided into groups according to IBD type and disease activity for comparative analyses. For the development of the protocol, a literature review was conducted in 4 databases (Pubmed, Cochrane, Web of Science and LILACS) to build a body of evidence that gave rise to the addressed content. Protocol validation was performed using the Delphi method. **RESULTS:** In the cross-sectional study, 29 individuals with IBD aged 54.6 ± 13.8 years were evaluated, 41.4% with Crohn's disease (CD) and 58.6% with ulcerative colitis (UC); and 37.9% with active disease (ATIV). A high prevalence of excessive body weight (58.6%) was observed, with no difference between groups of interest. Groups were also similar in terms of clinical and demographic characteristics, nutritional status, food consumption (except for lipids and fiber intake), diversity of the intestinal microbiota, and relative abundance of phyla, genera and species chosen (except for *Streptococcus* genus, predominant in ATIV group: 0.25 [0.05-1.00] versus 0.03 [0.01-0.08]; $p=0.03$). ATIV group had lower lipid consumption (25.6 ± 6.3 versus 31.6 ± 6.4 g; $p=0.02$); and higher fiber intake than participants in remission (REM; variation from recommended: 106.6 [67.2-221.9] versus 66.2 [45.6-113.9]%; $p=0.04$), and closer to age recommendation. In relation to values described in healthy individuals, richness (Chao index $1=363.78 \pm 158.41$ and Simpson $=0.08 \pm 0.36$), uniformity (Shannon index $=3.46 \pm 0.52$) and, therefore, the diversity of the bacterial

Community were low. Bacillota/Bacteroidota ratio revealed an imbalance between the two most present phyla in human intestine, with a marked predominance of the first (2.0 [1.4-3.3]). Technological development research generated a protocol for the prescription of prebiotics, probiotics and symbiotics for adults with IBD, structured in 17 recommendations organized according to type, phase and specific situation/condition of IBD. Proposals for practical conduct, whenever possible, and justifications based on the evidence found were included. The protocol was validated by a panel of 12 experts with 93.3% of overall agreement after two rounds of analysis. **CONCLUSION:** The observational study observed aspects related to intestinal dysbiosis in a sample of individuals with IBD with a high prevalence of overweight and reduced fiber consumption, with body adiposity and fiber intake being associated with bacterial diversity. Technological development research allowed the construction of a protocol for the prescription of prebiotics, probiotics and symbiotics for adults with IBD based on a robust body of scientific evidence.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Microbiota. Prebiotic. Probiotic. Clinical protocol.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AGM	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AGP	Ácidos Graxos Poliinsaturados
AGS	Ácidos Graxos Saturados
COVID-19	<i>SARS-Cov-2</i>
CU	Colite Ulcerativa
DC	Doença de Crohn
DHAA	Direito Humano à Alimentação Adequada
DII	Doença Inflamatória Intestinal
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
B/B	Bacillota/Bacteroidota
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FOS	Frutooligossacarídeos
GALT	Tecido Linfóide Associado a Mucosa
GEDIIB	Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil
GOS	Galactooligossacarídeos
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IADC	Índice de Atividade da Doença de Crohn
IL-18	Interleucina 18
IL- 1	Interleucina 1
IMC	Índice de Massa Corporal
INF- γ	Interferon gama
ISAPP	Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos
LOSAN	Lei Orgânica de Segurança Alimentar e Nutricional
LPS	Lipopolissacarídeos
MOS	Maltooligossacarídeos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OTUs	Unidades Taxonômicas Operacionais
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>

SAN	Segurança Alimentar e Nutricional
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Referencial teórico

Quadro 1: Alterações da microbiota na doença inflamatória intestinal.....	22
---	----

Artigo científico

Tabela 1: Comparação de dados demográficos e clínicos em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com tipo e fase da doença.....	48
Tabela 2: Comparação dos dados antropométricos e da composição corporal em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com tipo e fase da doença.....	50
Tabela 3: Comparação do consumo alimentar em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com tipo e fase da doença.....	52
Tabela 4: Comparação dos índices de diversidade bacteriana em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com tipo e fase da doença.....	53
Tabela 5: Comparação da abundância relativa dos filos, gêneros e espécies de interesse em indivíduos com DI, de acordo com tipo e fase da doença.....	53
Tabela 6: Correlações dos índices de diversidade e abundância relativa com variáveis clínicas, antropométricas, de composição corporal e consumo alimentar em indivíduos com doença inflamatória intestinal.....	57

Protocolo

Tabela 1: Características de corpo de especialistas para validação do conteúdo.....	74
---	----

LISTA DE FIGURAS

Referencial teórico

Figura 1: Incidência de doença inflamatória intestinal de acordo com estudos de coorte de base populacional de 2010 a 2019..... 18

Artigo científico

Figura 1: Seleção dos participantes do estudo..... 46

Figura 2: Abundância relativa de filos e gêneros em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com o tipo de doença (2A e 2C) e atividade de doença (2B e 2D)..... 54

Protocolo

Figura 1: Artigos selecionados na revisão de literatura..... 37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 Segurança alimentar e nutricional de grupos vulneráveis.....	15
2.2 Doença inflamatória intestinal.....	16
2.2.1 Epidemiologia.....	17
2.2.2 Alterações na microbiota intestinal.....	19
2.2.3 Manifestações clínicas e complicações.....	22
2.2.4 Impacto da doença inflamatória intestinal sobre o estado nutricional.....	24
2.2.5 Tratamento médico.....	28
2.2.6 Tratamento nutricional.....	29
2.2.7 Prebióticos e probióticos na doença inflamatória intestinal.....	30
2.3 Protocolos na assistência à saúde.....	34
3 JUSTIFICATIVA.....	36
4 OBJETIVOS.....	37
5 ARTIGO CIENTÍFICO DO ESTUDO OBSERVACIONAL.....	38
6 PRODUTO TÉCNICO DO ESTUDO DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO.....	70
6.1 Métodos.....	70
6.2 Resultados.....	73
6.3 Considerações finais.....	97
REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO.....	98
ANEXO 1 Questionário de frequência alimentar.....	107
APÊNDICE 1 Orientação para coleta das fezes.....	111
APÊNDICE 2 Formulário de coleta de dados.....	112

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII), sendo uma enfermidade crônica, constitui risco à segurança alimentar e nutricional (SAN) dos indivíduos acometidos. Ela se apresenta como dois distúrbios inflamatórios crônicos, a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU), caracterizados por inflamação persistente e crônica da mucosa do trato gastrointestinal (LI et al., 2015). As pessoas com DII experimentam períodos com doença em atividade e períodos de remissão, variando a duração de cada fase (PEYRIN-BIROULET et al., 2010).

A etiologia da DII ainda não está completamente definida, mas sabe-se que fatores genéticos, ambientais e imunes estão envolvidos, além da influência alimentar e alterações na permeabilidade da barreira do epitélio intestinal (DICULESCU et al., 2016). As características quantitativas, qualitativas e funcionais da microbiota intestinal também têm sido grandemente implicadas no desenvolvimento e evolução da DII (SANTANA et al., 2022).

A microbiota consiste em um complexo ecossistema de células microbianas que desempenham um papel crítico na saúde. Em condições fisiológicas normais, essa dinâmica populacional age em simbiose com o hospedeiro. Dieta, composição corporal, estado de saúde e estilo de vida são variáveis descritas como capazes de influenciar o intestino e sua microbiota (FALONY et al., 2016). E, um desequilíbrio nesta relação, denominado disbiose, se manifesta em diversos transtornos, como na DII (IIBDGC, 2012; LI et al., 2015). Este desequilíbrio pode ocorrer tanto com alterações qualitativas quanto quantitativas, resultando na quebra da homeostase intestinal (LO PRESTI et al., 2019). Existe um padrão de disbiose mais associado à DII em estudos publicados ao redor do mundo, mas são escassos os estudos no Brasil (KHAN et al., 2019; KOSTIC, XAVIERS & GEVERS, 2014; (MAGRO et al., 2019; CRUZ-LEBRÓN et al., 2020).

A administração de prebióticos, probióticos e simbióticos constitui potencial abordagem para modular a microbiota na DII (SCHWIERTZ, 2016). Entretanto, as diretrizes disponíveis para o tratamento da doença falham na orientação dos profissionais de saúde para a prescrição desse tipo de suplemento. Nesses documentos, são escassas menções à dose, tempo de administração, tipo de suplemento e condição específica para utilização, evidenciando a necessidade de um protocolo clínico para este fim.

Neste contexto, o presente trabalho é apresentado a partir de um referencial teórico que serviu de base para o desenvolvimento de artigo científico resultante de um estudo observacional e produto técnico resultante de um estudo de desenvolvimento tecnológico de protocolo clínico, sendo ambos requisitos do Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional para obtenção do título de mestre.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Segurança alimentar e nutricional de grupos vulneráveis

Sabe-se que a SAN se concretiza quando são alcançados alimentação e estado nutricional adequados e que promovam saúde para os indivíduos, especialmente aqueles em condições de vulnerabilidade, por exemplo, devido à presença de uma doença crônica (BRASIL, 2006), como a DII.

A expressão “Direito Humano à Alimentação Adequada” (DHAA) tem sua origem no Pacto Internacional dos Direitos Econômicos, Sociais e Culturais (PIDESC), que “reconhece o direito de todos a um padrão de vida adequado [...] inclusive alimentação adequada” e “o direito fundamental de todos de estar livre da fome” (BRASIL, 2019). A fim de superar os desafios para a garantia do DHAA à população, a legislação brasileira apresenta diversos mecanismos para alcançá-la, como na Constituição Federal (BRASIL, 1988) e na Lei nº 1.346 de 2006, que criou o Sistema de Segurança Alimentar e Nutricional (SISAN) (BRASIL, 2006) e o Plano Nacional de SAN (BRASIL, 2019; BRASIL, 2011).

O conceito de SAN por sua vez encontra-se em permanente construção. A questão alimentar e nutricional está relacionada com diferentes interesses e diversos aspectos sociais, culturais, políticos e econômicos, razão pela qual sua concepção ainda é assunto debatido por variados segmentos da sociedade, no Brasil e no mundo. No Brasil, as políticas de SAN, ganham impulso com o programa Fome Zero (ARANHA & BRASIL, 2011; TOMAZINI & LEITE, 2016) e a reativação do Conselho Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (CONSEA), em 2003, e com a promulgação da Lei Orgânica de Segurança Alimentar e Nutricional (LOSAN) (BRASIL, 2006).

Considerando as repercussões clínicas da doença, especialmente em períodos de fase ativa, a qualidade de vida e o bem estar dos indivíduos acometidos são afetados, podendo comprometer aspectos físicos, emocionais e sociais. Em adição, os sintomas de dor, fadiga e distúrbios intestinais, como diarreia e urgência de evacuar podem conduzir ao isolamento (PRISCO & IANNACCONE, 2017).

Essa tendência ao isolamento presenciada na DII pode dificultar a vida profissional do indivíduo, já que existe uma redução da capacidade e rendimento de

trabalho, podendo haver períodos de impossibilidade de desenvolver o mesmo. Este fato pode predispor ao desemprego neste grupo, conseqüentemente, a dificuldade de arcar com os custos do tratamento, incluindo exames e medicamentos, aumentando a dependência dos serviços públicos de saúde. Além disso, sabe-se que a alimentação interfere fortemente na DII, podendo agravar ou atenuar o quadro clínico. Sem emprego, há dificuldade na aquisição de alimentos de qualidade. Todas essas condições desfavorecem a saúde e o bem estar desse grupo de indivíduos e, por isso, os mesmos se encontram em condição de vulnerabilidade, que demanda por apoio governamental através de políticas públicas que favoreçam a SAN. A DII é uma doença crônica cujo tratamento e cuidados permanecerão para vida toda e algumas lacunas acerca do tratamento nutricional ainda carecem de preenchimento.

2.2. Doença inflamatória intestinal

A DII é uma doença crônica idiopática que se caracteriza pela inflamação persistente e crônica da mucosa que reveste o trato gastrointestinal, sendo representada principalmente por 2 tipos, a DC e a CU. A primeira foi descoberta em 1623 pelo cirurgião alemão Wilhelm Fabry e posteriormente descrita e nomeada pelo médico Burril Crohn. Já a CU foi primeiramente descrita pelo médico Samuel Wilks, em 1859 (BAUMGART & CARDING, 2007). Embora algumas descrições em livros antigos indicassem a existência de DII, casos agrupados só começaram a surgir por volta do final do século 19. Desde seu aparecimento, as constantes mudanças de manifestações da doença relacionadas à idade, gênero, etnia e geografia intrigam a área da saúde, dificultando o entendimento da sua etiologia (QIN, 2012). E apesar da sua etiologia ainda não ser totalmente esclarecida, entende-se que a causa é multifatorial, influenciada por fatores genéticos, ambientais, imunológicos, dietéticos, que estão envolvidos, sobretudo na composição da microbiota intestinal e da integridade de estruturas e tecidos intestinais (DICULESCU et al., 2016). Desta forma, a teoria mais aceita sobre a patogênese da DII a conceitua como o resultado de uma resposta inflamatória imunomediada sem controle, em indivíduos geneticamente predispostos a um estímulo ambiental desconhecido que interage com a microbiota intestinal afetando principalmente o trato gastrointestinal (MALIK et al., 2012).

O consumo de determinados alimentos representa um fator ambiental significativo capaz de afetar o desenvolvimento da DII. A literatura mostra evidências de que a ingestão de frutas e vegetais se associa à diminuição do risco de DC; e o

consumo de *fast food*, alimentos ricos em gordura, açúcar e aditivos alimentares artificiais contribuem para inflamação intestinal e interferem na função da barreira intestinal (GUAN et al., 2019). Sobretudo, a dieta ocidental caracterizada pela elevada ingestão de alimentos processados, aditivos alimentares, carne vermelha e gordura animal está associada ao aumento do risco de desenvolver DII (HOU et al., 2011; KHALILI et al., 2020; MOZAFFARI et al., 2020). Outros fatores ambientais também foram descritos como relacionados ao desenvolvimento da DII, como tabagismo, melhores padrões de higiene, infecções e antibióticos (SINGH et al., 2017).

Na DII, ainda não há cura identificada (LI et al., 2015). Embora as manifestações clínicas se iniciem mais comumente em adultos jovens, entre 20 e 30 anos, pode ocorrer em qualquer faixa etária (ZALTMAN et al., 2018). Os indivíduos experimentam períodos de crises, denominados de fase ativa, e períodos de remissão, com tempo variado de duração para cada fase (PEYRIN-BIROULET et al., 2010). De forma geral, indivíduos com DII apresentam quadro de diarreia, associada ou não a sangue nas fezes, dor abdominal e perda de peso, podendo levar a quadros de urgência e incontinência fecal com sua evolução (MARANHÃO et al., 2015; KAMP et al., 2020). Destaca-se que o processo inflamatório na DC é descontínuo, transmural e pode afetar todo o trato digestivo (da boca ao ânus), mas acomete predominantemente a região do íleo terminal. Na CU a inflamação é contínua e limitada à mucosa e submucosa, e pode acometer o cólon e reto (BILSKI et al., 2019).

2.2.1. Epidemiologia

Dados epidemiológicos são capazes de fornecer informações valiosas acerca das características de doenças de base populacional, podendo ser utilizados para prever possíveis necessidades no âmbito da saúde, sendo particularmente importante em doenças crônicas não transmissíveis, como na DII (SELVARATNAM et al., 2019). A incidência global de DC varia de 0,1 a 16 por 1.000.000 de habitantes, enquanto a incidência de CU varia de 0,5 a 24,5 por 1.000.000 de habitantes. Tradicionalmente, a DII era considerada uma doença predominantemente ocidental, entretanto, na última década houve maior contribuição de dados epidemiológicos que indicam um aumento de incidência no oriente, sobretudo em países industrializados na Ásia, como China e Índia (KAPLAN, 2015).

Dentre os países recém-industrializados, o Brasil foi um dos que demonstrou maior aumento de incidência de DII, com aumentos percentuais anuais de 11,1% para

DC e 14,9% para CU, entre 1988 a 2012 (ZALTMAN et al., 2021). Embora relatos e série de casos de indivíduos com DII tenham sido publicados no Brasil desde a década de 60, somente na virada do século 21 houve maior publicação de estudos populacionais com metodologias aprimoradas. Os quatro únicos estudos brasileiros de base populacional mostram um aumento na incidência e prevalência da DC e CU após a virada do século 20. As características fenotípicas da DC e CU no Brasil são semelhantes ao observado na Europa, América do Norte e Ásia. No entanto, o país certamente não deve ser representado por apenas esses quatro estudos populacionais. Neste quadro, estudos em outras regiões também são necessários para entender as diferenças ambientais e culturais dessas áreas que podem impactar o número de casos de DII e comparar fenótipos com outras regiões do mundo em mais detalhes (QUARESMA, KAPLAN & KOTZE, 2019). Um estudo recente apontou que, entre 2012 e 2020, houve uma redução na incidência de DC, em contrapartida, um aumento na incidência de CU, resultando em uma estabilização da incidência de DII no Brasil. Foi constatado que a prevalência da DII é maior nas regiões Sul e Sudeste do país, enquanto as taxas mais baixas foram observadas nas áreas Norte e Nordeste. Os estados de Paraná e Santa Catarina na região Sul apresentaram as taxas mais elevadas de prevalência, enquanto Amapá, Pará e Roraima na região Norte tiveram as taxas mais baixas de prevalência de DII (QUARESMA et al., 2022).

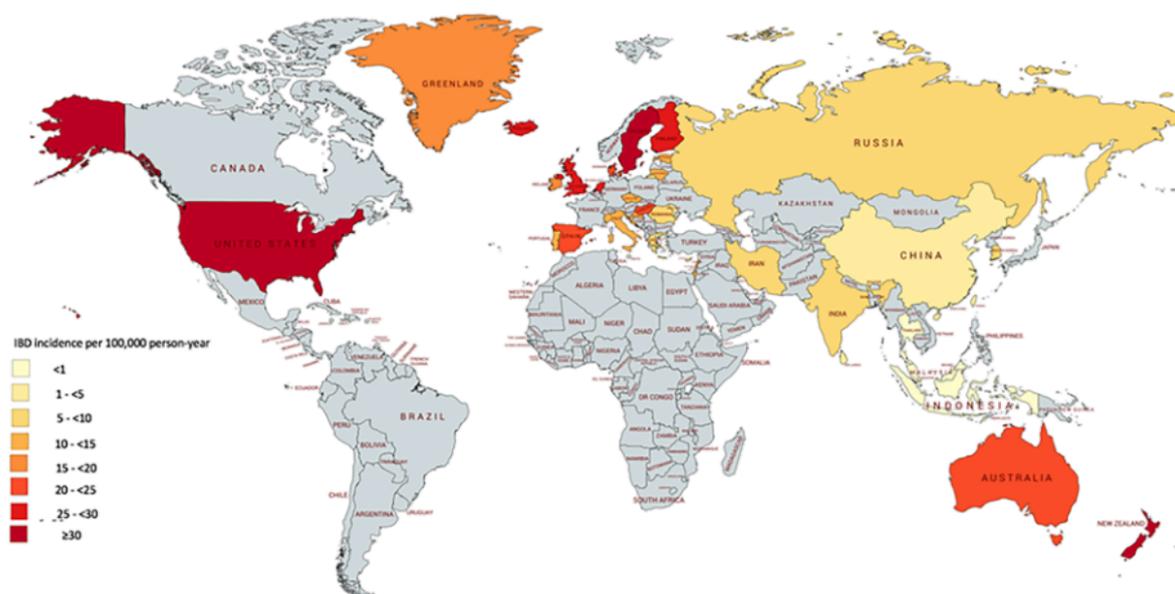


Figura 1: Incidência de doença inflamatória intestinal de acordo com estudos de coorte de base populacional de 2010 a 2019. Fonte: MAK et al., 2020.

Fatores como desenvolvimento social, econômico e cultural possivelmente influenciaram nesse crescimento, visto que a prevalência é claramente maior em estados mais desenvolvidos, como o de São Paulo (52,6 casos por 100 000 habitantes), em comparação com um dos estados com menor índice de desenvolvimento em nosso país, o Piauí (12,8 casos por 100 000 habitantes) (PARENTE et al., 2015; GASPARINI, SASSAKI & SAAD-HOSSNE, 2018). Indivíduos com DII da região Sudeste tiveram menos manifestações extra intestinais, além de menores proporções de fase ativa de doença. Essas descobertas podem sugerir disparidades socioeconômicas entre as regiões, que podem se traduzir em diferenças no acesso e uso de serviços de saúde e medicamentos (ZALTMAN et al., 2021).

Um país de escala continental e multiétnico como o Brasil, com mais de 200 milhões de habitantes, carece de dados mais confiáveis e robustos sobre a epidemiologia da DII, e não há estudos publicados até o momento que possam explorar as possíveis razões para o aumento da incidência e prevalência de DII no Brasil. Fatores como o desenvolvimento industrial do país, bem como a ocidentalização da dieta e do estilo de vida, somado à migração interna do meio rural para as áreas urbanas, podem ser os possíveis indicativos deste aumento. Estudos futuros que avaliem fatores ambientais como tabagismo, dieta, genética, infecções prévias e microbioma são aguardados na população brasileira de DII (QUARESMA, KAPLAN & KOTZE, 2019; ZALTMAN et al., 2021).

Devido à natureza crônica da doença, seu início precoce, além da mortalidade relativamente baixa, a prevalência da DII aumenta significativamente ao longo do tempo, principalmente devido ao aumento da expectativa de vida em diversas regiões mundiais. Outros fatores que também devem ser levados em consideração são, as alterações climáticas, decorrentes principalmente da industrialização, os avanços em metodologia diagnóstica e maior acesso aos cuidados relacionados à saúde, que podem contribuir para o aumento dos números de casos (MAK et al., 2020).

2.2.2. Alterações na microbiota intestinal

Mais de 100 trilhões de microrganismos colonizam o trato gastrointestinal humano, desempenhando papel fundamental na homeostase intestinal e proteção contra patógenos. As bactérias que habitam a microbiota intestinal são representadas por mais de 1000 espécies que pertencem a seis filos dominantes: Bacillota (60-65%), Bacteroidota (20-25%), Pseudomonadota (5-10%), Actinomycetota (3%), Fusobacteria

(<1%) e Verrucomicrobia (<1%), sendo as duas primeiras as mais predominantes, representando cerca de 90% da microbiota intestinal em indivíduos saudáveis (ROSENBAUM; KNIGHT & LEIBEL, 2015; NISHIDA et al., 2018; LO PRESTI et al., 2019). A razão Bacillota/Bacteroidota (B/B) é amplamente aceita como uma influência importante na manutenção da homeostase intestinal (STOJANOV; BERLEC & STRUKELJ, 2020), variando entre 2,4 e 3,25 em indivíduos saudáveis (HUTTENHOWER, 2012). Ambos os filos, englobam espécies bacterianas produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), representados por acetato, propionato e butirato, que são importantes fontes de energia para colonócitos (LOPETUSO et al., 2016; LANE, ZISMAN & SUSKIND, 2017; NISHIDA et al., 2018).

O hospedeiro fornece residência e um ambiente rico em nutrientes para as bactérias intestinais que por sua vez, contribuem para o hospedeiro produzindo AGCC e vitaminas essenciais. Essa relação mútua entre o hospedeiro e as bactérias intestinais é chamada de simbiose. Na DII, há uma tendência para a disbiose, ou seja, existem alterações quantitativas e/ou qualitativas da microbiota intestinal, podendo comprometer a função do mesmo, interrompendo o estado de homeostase. A alteração mais comumente relatada é a redução do filo Bacillota e aumento de Pseudomonadota. Dentro do grupo Bacillota há redução especialmente da espécie *Faecalibacterium prausnitzii*, uma importante bactéria para a saúde intestinal, produtora de AGCC e camada de muco protetor, além de exercer efeito imunomodulador, secretando substâncias que controlam processo inflamatório (MATSUOKA E KANAI, 2015; LOPETUSO et al., 2016; LANE, ZISMAN & SUSKIND, 2017).

Um estudo recente avaliou a microbiota fecal de indivíduos com DII e comparou com grupo controle composto por indivíduos saudáveis, observando que houve menor quantidade dos filos Bacteroidota e Verrucomicrobia e menores quantidades das famílias Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Rikenellaceae e Oscillospira na DII. Em contrapartida, houve maiores quantidades dos gêneros Ruminococcus, Streptococcus e Lactobacillus. Além disso, ao analisar a microbiota de mucosa intestinal, indivíduos que apresentaram inflamação tiveram quantidades reduzidas de Bacillota e Bacteroidota e aumentada de Pseudomonadota. A espécie *Akkermansia muciniphila* se encontrou significativamente reduzida na DII quando comparado ao grupo controle (LO PRESTI et al., 2019).

A *A. muciniphila* exerce efeitos benéficos à saúde do hospedeiro, e é negativamente relacionada com a DII, sendo sua redução relacionada com maiores

danos epiteliais e maior expressão de citocinas pro-inflamatórias, sugerindo que essa espécie tenha um efeito protetor, quando encontrada em maiores quantidades (OTTMAN et al., 2017; DERRIEN et al., 2017; PNG et al., 2010). Recentemente, Bajer e colaboradores al. também encontraram redução de *A. muciphila* na microbiota fecal de indivíduos com DII, em comparação ao grupo controle, composto por indivíduo saudáveis (BAJER et al., 2017).

Bacteroidota, Porphyromonas, Prevotella, *Bifidobacterium*, Helicobacter e *Bacteroides fragilis* estavam reduzidos em 26 indivíduos com DII na China (SHA et al., 2012). Outros estudos verificaram que o gênero Roseburia também se encontra em menores quantidades na DII, o que colabora para desfechos negativos da doença, visto que é um dos principais gêneros produtores de AGCC (LOPETUSO et al., 2016; LANE, ZISMAN & SUSKIND, 2017). Mais recentemente, Altomare et al. Verificaram também a redução de Mogibacteriaceae, Prevotella, Butyricimonas, Lachnospira, *Bacteroides caccae*, Rikenellaceae, Ruminococcaceae e aumento de Barnesiellaceae and Enterobacteriaceae em indivíduos com DII quando comparados ao grupo controle composto por indivíduo saudáveis (ALTOMARE et al, 2018).

A diversidade da microbiota intestinal reflete a quantidade de espécies de microorganismos diferentes que habitam o intestino, sendo que, valores mais baixos, são considerados marcadores de disbiose intestinal e fatores predisponentes para doenças (VALDES et al., 2018). Essa associação entre menor diversidade de microbiota com doenças indica que uma microbiota intestinal rica em espécies é mais eficaz contra influências ambientais, evitando comprometimento na estabilidade do ecossistema e indução à inflamação intestinal (GONG et al., 2016). Os índices de diversidade de espécies são medidos com base no número e padrão de unidades taxonômicas operacionais (OTUs) observados em uma amostra. Há índices que estimam estatisticamente riqueza de espécies, como por exemplo, os índices Ace (CHAO & LEE, 1992), Chao1 (CHAO & LEE, 1992) e Jackknife (BURNHAM & OVERTON, 1979), e os que estimam uniformidade de espécies, entre eles, Shannon (MAGURANN, 2013), Simpson e NPS Shannon (CHAO et al., 2006) (WHITTAKER, 1972; MAGURANN, 2013).

Os índices mais utilizados em análises de biodiversidade de amostras fecais na DII são os de Shannon e Chao1. O índice de Shannon é um indicador de uniformidade de espécies, ou seja, indica a distribuição proporcional do número de cada espécie dentro de uma amostra. Valores mais altos indicam maior diversidade, e o valor máximo

é alcançado quando todas as espécies estão presentes em número igual (MAGURRAN, 2013). Chao1 é um indicador de riqueza de espécies, ou seja, número total de espécies em uma amostra, que é sensível a OTUs raras (singletons e doubletons). Valores mais altos indicam maior diversidade (CHAO, 1987). Menores valores de diversidade são comuns na DII, quando comparado com indivíduos saudáveis, especialmente quando a doença se encontra em fase ativa (WRIGHT et al., 2018).

Lo Presti e colaboradores, a partir de análise de microbiota fecal encontraram valores de 5,14 e 4,06 de índice de Shannon, para grupo controle de indivíduos saudáveis (n= 47) e grupo com DII (n=38), respectivamente. Para o índice de Chao1, encontraram diferenças significativas ao comparar o grupo controle (365,05) com o grupo de DII (244,56), indicando que houve redução de diversidade e riqueza de bactérias no grupo diagnosticado com DII (LO PRESTI et al., 2019). A redução de diversidade bacteriana na DII já havia sido observada em estudos anteriores (WILLING et al., 2010; SHA et al. 2012; TONG et al, 2013; MATSUOKA e KANAI, 2015), e um ensaio clínico contemporâneo obteve resultados similares, ao analisar microbiota fecal na DII, e verificar os índices de Chao 1 e Shannon, encontrando relevância estatística ao comparar com o grupo controle de indivíduos saudáveis, indicando menor diversidade e menor riqueza de espécies bacterianas nos indivíduos com DII (ALTOMARE et al., 2019).

O Quadro 1 apresenta as principais alterações da microbiota fecal descritas em indivíduos com DII.

Quadro 1: Alterações da microbiota na doença inflamatória intestinal.

Bactérias	Características	Alterações na DII
Pseudomonadota	Pró-inflamatório	Aumento relativo
Roseburia	Produz AGCC	Redução
Enterobacteriaceae	Pró-inflamatório	Aumento relativo
Bacilotta	Bactérias comensais	Redução
Bacteróides	Bactérias comensais	Redução
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Produz substâncias anti-inflamatórias, AGCC, melhora integridade de epitélio intestinal	Redução
<i>Akkermancia muciphila</i>	Imunomodulação, aumento de camada protetora de muco, produção de AGCC	Redução
<i>Escherichia coli</i>	Pró-inflamatória	Aumento
Bifidobactérias	Produzem substâncias anti-inflamatórias	Redução

DII: doença inflamatória intestinal. Fontes: ALTOMARE et al, 2018; LANE, ZISMAN & SUSKIND, 2017; LOPETUSO et al., 2016; LO PRESTI et al., 2019; MATSUOKA E KANAI, 2015; SHA et al., 2012.

2.2.3. Manifestações clínicas e complicações

A apresentação clínica da DII se dá de acordo com sua extensão, intensidade e complicações, e decorre de um quadro de inflamação causada por grande quantidade de neutrófilos e macrófagos que geram citocinas, enzimas proteolíticas e radicais livres, que podem influenciar tanto no estado nutricional quanto no consumo alimentar dos indivíduos (GUAN et al., 2019).

Apesar de a DC e a CU compartilharem alguns sintomas, a DC possui característica transmural, segmentar e assimétrica. E, suas manifestações clínicas vão depender da região comprometida e do fenótipo predominante da doença, sendo anorexia, perda de peso, dor abdominal e diarreia os sintomas mais frequentes (KIM et al., 2017).

A DC costuma acometer 3 principais regiões do trato gastrointestinal: a ileocecal, em 40% dos indivíduos acometidos; intestino delgado, em 30%; e cólon, 25%. Apesar das diferenças de localização se relacionarem com as manifestações clínicas da doença, a diarreia é um relato comum, independente da região afetada, que pode iniciar de forma leve e intermitente, com dores abdominais de baixa intensidade, o que pode levar ao diagnóstico tardio da doença (MARANHÃO et al; 2015). A gravidade da DC está associada ao acúmulo de danos intestinais e as lesões da mucosa constituem o principal fator influente, correspondendo a 18,1% de determinação da gravidade, seguidas pela presença de fístula (11%), abscesso perianal (9,7%) e história de ressecção intestinal (7,4%) (SIEGEL et al., 2018).

Na CU, os sintomas mais comuns são a presença de sangue e muco nas fezes, urgência fecal, diarreia com evacuações frequentes e de pouco volume, e astenia (MARANHÃO et al., 2015; NÓBREGA et al., 2018). A gravidade da CU é determinada pela presença e grau de inflamação, e depende mais dos sintomas e do impacto na vida diária (SIEGEL et al., 2018). Com grande frequência, a exacerbação dos sintomas na DC e na CU é relacionada ao estresse, ansiedade, depressão (BARBERIO et al., 2021) ou fatores dietéticos (HOU et al., 2014; KAKODKAR et al., 2017).

Além dos sintomas característicos de uma doença que envolve o trato gastrointestinal, a DII pode ter manifestações extraintestinais, que ocorrem geralmente entre 25 e 40% dos casos de DII, sendo mais relatadas as manifestações cutâneas, articulares e oculares, além de sintomas sistêmicos. A mais comum é a artrite,

principalmente a artrite enteropática, e a sacroileíte, com ou sem espondilite (MARANHÃO et al., 2015). Outra manifestação extraintestinal comum na DII, a colelitíase é predominantemente observada na DC, principalmente nos casos que envolvem o íleo (ZIPPI et al., 2014). Também são frequentes casos de anemia, tendo como principais causas a alimentação inadequada, má absorção intestinal, perda crônica de sangue e/ou a inflamação crônica (LAMB, et al, 2019).

Na DC, a avaliação da atividade de doença pode ser realizada a partir do índice de atividade da DC (IADC, ou CDAI do inglês *Crohn's disease activity index*). Este índice utiliza dados clínicos referentes aos últimos sete dias anteriores à consulta, alteração de peso corporal e hematócrito. Seu resultado será o somatório de oito componentes que apresentam “peso” diferente no escore total, de acordo com seu impacto na condição clínica dos indivíduos. A soma total dos valores obtidos para cada parâmetro classificará a DC em: remissão (até 150 pontos); atividade leve (151-219 pontos); atividade moderada (220-450 pontos) e atividade grave (>450 pontos) (BEST, et al. 1976). A atividade inflamatória na DC também pode ser avaliada utilizando um índice mais simplificado, denominado Índice de Harvey-Bradshaw, que possui a vantagem de avaliar dados de um único dia (HARVEY et al., 1980). Para uma descrição uniforme da DC segundo localização e comportamento foi desenvolvida a classificação de Montreal, que inclui idade ao diagnóstico, localização (íleal, colônica, ileocólica ou doença isolada do trato gastrointestinal superior) e comportamento (não estenosante, não penetrante; estenosante; penetrante; e o modificador de doença perianal) (ZALTMAN & MISZPUTEN, 2018).

Na CU, o escore de Mayo é o sistema de pontuação mais utilizado para avaliar a atividade de doença, que inclui, entre outros, dados endoscópicos (máximo de 12 pontos). O escore parcial de Mayo (máximo de 9 pontos) não leva em conta os achados endoscópicos. De acordo com o escore completo de Mayo, os escores 0–2, 3–5, 6–10 e >10 indicam doença em remissão, doença leve, doença moderada e doença grave, respectivamente. A CU é avaliada também de acordo com a sua extensão: proctite, comumente relacionada a casos leves e moderados, sendo comum sangramento retal, muco nas fezes e tenesmo; colite esquerda e pancolite, relacionadas a formas graves e moderadas da doença e caracterizadas por dor abdominal mais intensa, febre e astenia. Nas duas últimas, complicações mais graves podem ocorrer, como megacólon (DAMIÃO & PARENTE, 2019).

2.2.4. Impacto da doença inflamatória intestinal sobre o estado nutricional

Na DII estão descritas deficiências nutricionais crônicas, provavelmente secundárias à ingestão inadequada de calorias e ao aumento do gasto energético frente a lesões inflamatórias crônicas e recorrentes. A desnutrição é um dos fatores mais importantes associados a resultados desfavoráveis no curso clínico da doença, aumentando complicações pós-operatórias e mortalidade. O tipo mais comum em indivíduos adultos com DII é a desnutrição proteico-energética, vista predominantemente como perda de peso (WEĐRYCHOWICZ et al., 2016).

Apesar de também ocorrer na CU, a prevalência de desnutrição é maior na DC. Estudos documentaram perda de peso em 70-80% dos pacientes hospitalizados e 20-40% em pacientes ambulatoriais com DC (ROCHA et al., 2009). Em ambas as doenças a desnutrição pode ser o resultado de: a) redução da ingestão de alimentos, b) aumento das necessidades de nutrientes, c) aumento das perdas gastrointestinais de nutrientes, d) ocasionais interações medicamento-nutriente. Sua gravidade é influenciada pela atividade, duração e extensão da doença e, particularmente, pela magnitude da resposta inflamatória que impulsiona o catabolismo e a anorexia (ROCHA, SANTOS & SANTANA, 2021), e é identificada quando atendido pelo menos um dos seguintes critérios: a) perda de peso > 10 – 15% em 6 meses, b) índice de massa corporal (IMC) <18,5 kg/m² ou c) albumina séria < 3 g/dL (BISCHOFF et al., 2020).

Casanova e colaboradores avaliaram a prevalência e origem da desnutrição em pacientes com DII, e observaram resultados que complementam as informações citadas anteriormente. Segundo eles, a redução da ingestão dos alimentos pode realizar um papel significativo no início da desnutrição, podendo ser causado por diversos fatores, como limitações alimentares auto-impostas, redução da fome, diminuição da sensação de prazer relacionada a comida e modificação de humor. Nesse estudo a prevalência de desnutrição foi semelhante entre DC (17%) e CU (14%) (CASANOVA et al., 2017).

Sousa e colaboradores relataram que o IMC em pacientes com DC foi menor do que em controles saudáveis. Quando observada a composição corporal e consumo alimentar, 32% dos pacientes com DC apresentaram IMC > 25/kg/m², mas menor massa livre de gordura e menor ingestão média diária de carboidratos, gorduras monoinsaturadas, fibras, cálcio, e vitaminas C, D, E e K (SOUSA et al., 2008). Outro estudo detectou depleção de massa muscular na DII, mesmo quando o indivíduo não era classificado como desnutrido. Ademais, IMC, circunferência braquial, dobra tricipital e

subescapular apresentaram menores valores na fase ativa da doença (ROCHA et al. 2009).

Outro estudo realizado na Grécia e no Reino Unido verificou que pacientes com risco moderado ou alto de desnutrição (71% da amostra) eram mais propensos do que os com baixo risco (29%) a entrar em fase de doença ativa (LOMER et al., 2019). Outro estudo sobre estado nutricional na DII observou valores mais reduzidos de parâmetros nutricionais como IMC, circunferência do braço e circunferência muscular do braço em pacientes com doença ativa quando comparado com pacientes em remissão clínica, tanto para pacientes com DC quanto CU. Uma possível explicação pode estar relacionada à maior demanda energética, devido ao processo inflamatório, e menor consumo alimentar, devido ao quadro clínico característico da fase ativa (BACK et al., 2017). Já estudo que investigou uma coorte ambulatorial de pacientes com DII associou a desnutrição à doença ativa e a um maior número de internações hospitalares, assim como a uma pior qualidade de vida (PULLEY et al., 2020).

Segundo Vadan e colaboradores, a obesidade está crescendo no contexto da DII, uma vez que no passado era apenas comumente relatada a sua associação com a desnutrição. Como atualmente surgem novos medicamentos e tratamentos, a efetividade em interromper a progressão da doença auxilia na prevenção da desnutrição (VADAN et al., 2011). Estudo realizado em 2002 encontrou uma prevalência de obesidade da DC de cerca de 3% (BLAIN et al., 2002), e uma década depois, outro estudo registrou uma prevalência de 31,5% (SEMINERIO et al., 2015). Parece que os indivíduos com DII apresentam características semelhantes à população obesa em geral, e não há fator específico da doença, como atividade ou extensão da doença que possa desencadear obesidade na DII (LOSURDO et al., 2020).

Estudos abordando a relação do sobrepeso e obesidade na DII com a evolução da doença têm dados ainda controversos. Alguns mostram associação com desfechos desfavoráveis da doença, como maior demanda por cirurgias e internação, redução de eficácia medicamentosa e complicações no grupo que se encontrava acima do peso (BLAIN et al., 2002; HARPER & ZISMAN, 2016). Outros não demonstraram tais associações e consideram a obesidade um marcador de doença menos grave (PRINGLE et al., 2015; SEMINERIO et al., 2015).

Em um recente estudo observacional se avaliou o estado nutricional de 65 indivíduos com DII, e 57% apresentaram sobrepeso, mas 65% relataram perda de peso nos 6 meses anteriores a data da consulta e 38% relataram ganho de peso de uma média

de 6 kg. Uma possível justificativa para os achados pode ser o fato de a maioria dos indivíduos estar em fase de remissão e em tratamento ambulatorial (DILLY & MIRANDA, 2020). Flores e colaboradores analisaram 581 indivíduos com DII, dos quais 32,7% eram obesos (IMC \geq 30). Não havendo diferença estatística de IMC entre os grupos de DC e CU (FLORES et al., 2015).

Em um estudo que avaliou a ingestão alimentar e estado nutricional de 31 indivíduos ambulatoriais com DII, observou-se que a maior parte destes modificou a dieta durante o decorrer da doença, assim como a maioria afirmou que a dieta afeta os sintomas do trato digestivo. A amostra foi majoritariamente composta de indivíduos com excesso de peso para ambos os sexos. A média da ingestão energética foi de 1860 kcal, 87 g de proteína, 73 g de gordura, 195 g de carboidrato e 17,5 g de fibra (VIDARSDOTTIR et al., 2015). A ingestão de micronutrientes mostrou-se abaixo dos níveis recomendados, especialmente para mulheres. Por exemplo, 65% dos participantes tinham ingestão de cálcio abaixo de 800 mg/dia e 16% abaixo de 400 mg/dia; 77% das mulheres não atingiram a ingestão diária recomendada de ferro, sendo de 10,8 mg a ingestão média. Cerca de 46% dos indivíduos apresentaram deficiência nutricional após o diagnóstico de DII, com a deficiência de ferro sendo a mais comum (39%). Por outro lado, a ingestão média de vitamina B12 (5,1 g) foi suficiente, apesar dos participantes que reduziram a ingestão de produtos lácteos terem menor ingestão de vitamina B12. Além disso, os alimentos e bebidas mais relacionados a efeitos negativos sobre os sintomas foram: laticínios (60%), carnes processadas (55%), refrigerantes (46%), bebidas alcoólicas (45%), *fast food* (44%), alimentos picantes e frutas cítricas (41%), repolho e carne (26%) e café e chá (36%) (VIDARSDOTTIR et al., 2015).

As restrições dietéticas por vezes necessárias para o tratamento da DII podem contribuir para deficiências nutricionais específicas. Conforme estudo de LOPES e colaboradores (2014), que teve por objetivo avaliar a ingestão de produtos lácteos e cálcio na dieta de indivíduos com DII, verificou-se que a maior parte dos indivíduos com DII (64,7%) afirmou fazer restrição de leite de vaca e seus derivados (reduzindo ou excluindo esses alimentos). Além disso, a atividade da doença foi mais predominante nos indivíduos com DII que limitaram mais os derivados lácteos do que naqueles sem restrições. Assim como em relação à frequência de sintomas gastrointestinais, que foram mais intensos entre aqueles com DC que restringiram produtos lácteos em comparação com aqueles sem limitações. É provável que a ausência de produtos lácteos não ocasionou maior atividade de doença, e sim, os sintomas gastrointestinais,

característicos da doença em atividade, determinaram a redução do consumo (LOPES et al., 2014).

Em estudo realizado com 280 indivíduos com DII com idade maior de 18 anos que foram recrutados entre abril de 2014 e abril de 2015, na China, a ingestão de energia total, proteína, gordura e carboidrato não diferiu entre os indivíduos com DII e controles saudáveis. Indivíduos com DC e CU consumiram uma média diária, respectivamente de: 1913,15 kcal e 1971 kcal; 60,7 g e 57,6 g de proteína; 46,75 g e 48,1 g de gordura; 304,2 g e 305,05 g carboidrato; e 6,2 g e 6,7 g de fibra dietética. Entretanto, foi observada menor ingestão de micronutrientes em indivíduos com DII, incluindo cálcio, selênio, ácido fólico e vitamina C. Por outro lado, a vitamina D foi mais ingerida pelo grupo com DII, comparando a indivíduos saudáveis. Os autores também investigaram o consumo médio de cada alimento pelos participantes no ano anterior ao estudo, sendo os resultados classificados em 10 categorias alimentares e por nutrientes. Foi evidenciado baixo consumo diário de vegetais, peixes e frutos do mar pelos indivíduos, e alta ingestão de ovos, principalmente naqueles com DC, assim como houve um aumento na ingestão diária de leite e derivados apesar desta ser uma restrição dietética comum durante seu tratamento (WENG et al., 2019).

Outro estudo que investigou a ingestão alimentar de acordo com a extensão da lesão em indivíduos com CU verificou alta probabilidade de ingestão inadequada de fibra, gordura, vitaminas A, E e C, cálcio e magnésio. Foi observado um baixo consumo de teor de resíduos da dieta durante o período de fase ativa da doença, o que resultou em reduzida ingestão frutas, vegetais crus e fibras. Por outro lado, a maior parte dos indivíduos avaliados supera essas recomendações de frutas, vegetais crus e fibras nos períodos de remissão em que não há necessidade de restrição alimentar. A ingestão de vitamina D se associou à extensão do dano intestinal e naqueles em remissão ou atividade leve houve baixa ingestão de fibras, vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), vitamina C, cálcio e magnésio (URBANO et al., 2013).

2.2.5. Tratamento médico

A DII é uma doença que ainda não foi encontrada a cura, porém, existem tratamentos farmacológico ou cirúrgico que visam o controle dos sintomas, aumento do tempo de remissão, redução de complicações e melhora na qualidade de vida desses indivíduos. O tratamento farmacológico conta com o uso de diversas classes medicamentosas. Dentre os medicamentos mais utilizados no tratamento das DII estão

os aminossalicilatos (sulfasalazina e mesalazina), os corticosteróides (como prednisona e dexametasona), antibióticos (metronidazol e ciprofloxacina), imunossupressores (azatioprina, 6-mecaptopurina e metotrexato) e imunobiológicos (infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe, ustekinumabe) (SINGH et al, 2018). Apesar do diagnóstico de DC e CU seguirem um curso semelhante e todos os tratamentos possam ser eficazes na DII, não existe uma conduta ideal única, sendo considerada a especificidade de cada caso. É comum a utilização concomitante de diferentes classes de medicamentos durante o tratamento, dependendo da gravidade, extensão e local da doença.

Na maioria dos casos a indução da remissão já é suficiente com o tratamento farmacológico, mas pode ser necessária cirurgia. Nos casos de DC, a necessidade de cirurgia pode variar de 60 a 80% e esse percentual aumenta com o tempo de diagnóstico (PEYRIN-BIROULET et al., 2010). Para CU é de 10 a 20% (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2014). Além do tratamento com medicamentos e cirurgias, alternativas terapêuticas, que consideram a fisiopatologia da doença e a microbiota intestinal podem ajudar. Estudos com prebióticos, probióticos e simbióticos vem sendo realizados para entender se são eficazes e quais seriam seus benefícios. Além disso, o tratamento nutricional também pode contribuir positivamente, melhorando sintomatologia e qualidade de vida do indivíduo com DII (BISCHOFF et al., 2020).

2.2.6. Tratamento nutricional

A Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) publicou em 2020 diretrizes sobre nutrição clínica na DII, com recomendações baseadas em evidências científicas ou consensos profissionais. De acordo com a presente diretriz, as necessidades de energia variam com a atividade da DII. Na fase ativa da doença, o gasto energético pode estar aumentado, mas esse aumento é compensado pela redução da atividade física. Sendo assim, tanto na fase ativa quanto na fase de remissão, a oferta calórica deve estar de acordo com o estado nutricional do indivíduo (BISCHOFF et al., 2020). Com relação à ingestão proteica, a sociedade europeia afirma que as necessidades na DII ativa estão aumentadas e, portanto, a ingestão deve ser de 1,2 a 1,5 g/kg/dia em adultos, ou seja, maior que na população em geral. Na remissão dos sintomas, as necessidades proteicas geralmente não são elevadas, e a recomendação é de cerca de 1 g/kg/dia, acompanhando o recomendado para a população em geral. A diretriz não aborda recomendação de carboidratos e lipídios (BISCHOFF et al., 2020).

Estudos mostram uma alteração na composição da microbiota intestinal de indivíduos com DII, conforme descrito anteriormente, e as fibras alimentares podem influenciar nesta composição, de forma positiva ou negativa (NAGALINGAM, et al; 2012; BELLAGUARDA & CHANG, 2015; SHEEHAN et al. 2015). As fibras, em especial as prebióticas, estão associadas à manutenção da fase de remissão da doença em indivíduos com CU (BISCHOFF et al., 2020). As fibras insolúveis apresentam como função a aceleração da velocidade do trânsito intestinal e aumento do bolo fecal, justificando sua restrição na fase ativa da DII. Por outro lado, na fase de remissão deve-se aumentar de forma gradativa o conteúdo de fibras totais, incluindo as insolúveis da dieta (DIESTEL et al., 2012). Geralmente, comparando com a CU, indivíduos com DC optam por dieta com menor quantidade de fibras e vegetais, o que muitas vezes se relaciona a uma dieta hipocalórica e associada a múltiplas deficiências de micronutrientes (BISCHOFF et al., 2020).

O uso de prebióticos, probióticos e simbióticos aparenta promissores benefícios na DII. A diretriz da ESPEN (2020) aborda tanto prebióticos quanto probióticos na DC e na CU, considerando efeitos preventivos, de tratamento e manutenção. Apesar de serem discutidos e levados dados de ensaios clínicos sobre ambos, a presente diretriz não menciona dosagens, período de uso e posologia. Além disso, simbióticos não são abordados (BISCHOFF et al., 2020).

2.2.7. Prebióticos e probióticos na doença inflamatória intestinal

O conceito de prebióticos sofreu diversas modificações desde seu surgimento. Inicialmente, em 1995, prebióticos eram considerados ingredientes alimentares não digeríveis que afetavam de forma benéfica o hospedeiro, através de um crescimento seletivo ou ainda de atividade de um microorganismo no cólon, promovendo melhora na saúde do hospedeiro (GIBSON & ROBERFROID, 1995). Em 2017 esse conceito evoluiu, de forma que prebiótico dietético passou a ser definido como um substrato fermentável e metabolizado por microrganismos de forma seletiva dentro do trato gastrointestinal que resulta em uma alteração específica na composição ou na atividade da microbiota do trato gastrointestinal, conferindo benefício à saúde do hospedeiro, como inibição de patógenos, melhora do perfil lipídico e da resistência insulínica (GIBSON et al., 2017).

Prebióticos possuem uma grande capacidade de modificar a microbiota intestinal. Sua principal função é estimular o crescimento e atividade de bactérias

benéficas no trato gastrointestinal. Resistentes à acidez estomacal, enzimas e sais biliares, os prebióticos chegam ao cólon praticamente intactos, onde finalmente são fermentados por bactérias específicas, especialmente espécies do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (SIVIERI et al., 2014). Estes gêneros de bactérias, ao fermentar os prebióticos são capazes de produzir AGCC (acetato, butirato e propionato) e reduzir o pH intestinal. A acidificação intestinal, por sua vez, torna o ambiente desfavorável ao desenvolvimento de patógenos, e favorável a bactérias benéficas, dando vantagem as últimas, quando em uma competição interespecífica. Além disso, através da produção de substâncias antimicrobianas e competição por adesão epitelial e nutrientes, as bactérias probióticas representam uma barreira contra patógenos (ADAK & KHAN, 2019).

Os prebióticos estimulam seletivamente crescimento de bactérias probióticas do ecossistema intestinal (SIVIERI et al., 2014). Dessa forma podem ser utilizados como uma alternativa ou complementar ao uso de probióticos, entretanto, não necessariamente o prebiótico será fermentado pelo probiótico que foi administrado junto. A estrutura molecular dos prebióticos determinam quais microorganismos o utilizarão como fonte de energia. Como resultado da fermentação ocorre o aumento a retenção de água no lúmen, aumentando volume de massa fecal. Além disso, exercem capacidade de imunomodulação (MARKOWIAK & SLIZEWSKA, 2017).

Os benefícios dos prebióticos para o sistema imunológico ainda permanecem obscuros. Entretanto, alguns possíveis mecanismos são propostos pela literatura e dentre eles está a capacidade de regular a ação de enzimas hepáticas lipogênicas, a produção de AGCC (BIRAGYN & FERRUCCI, 2018), a modulação da produção de mucina (camada de muco protetora do epitélio intestinal) (DESAI et al., 2016), aumento de linfócitos e/ou leucócitos no tecido linfóide associado a mucosa (GALT) e o estímulo à fagocitose por macrófagos, já que aumentam a secreção de IgA no GALT. Além de seus benefícios para o sistema imunológico, os prebióticos também aumentam a absorção de minerais, especialmente de magnésio e cálcio, sendo um fator favorável para um bom metabolismo ósseo (SCHLEY & SHIELD, 2002).

Alimentos do reino vegetal, como frutas, legumes, verduras e cereais integrais são fontes de carboidratos com componentes potencialmente capazes de exercer função prebiótica, como frutanos, [inulina e frutooligossacarídeos (FOS)] e galactooligossacarídeos (GOS). Além de serem encontrados naturalmente em fontes dietéticas, também podem ser artificialmente produzidos, como a lactulose, GOS, FOS,

maltooligossacarídeos (MOS), ciclodextrinas e lactosacaroses. Alguns polissacarídeos como inulina, amido resistente, celulose, hemicelulose e pectina também são considerados potencialmente prebióticos. Os prebióticos também podem ser adicionados em alimentos com objetivo de melhorar valor nutricional e proporcionar benefícios à saúde. Os mais comumente utilizados pela indústria alimentícia são a inulina, FOS, lactulose, derivados da galactose e betaglucanas (MARKOWIAK & SLIZEWSKA, 2017).

Segundo a diretriz mais recente da ESPEN para nutrição clínica na DII, as recomendações acerca da utilização de prebióticos nesta doença são limitadas devido à ausência de um corpo robusto de evidências científicas que permitam recomendações mais detalhadas em relação a cepas, doses, grupos de alimentos e suplementos. Entretanto, a diretriz reconhece que existe um importante efeito das mesmas na modulação da microbiota intestinal e possivelmente na manutenção da remissão de indivíduos com CU. Os três estudos que verificaram este benefício avaliaram o uso de sementes de *Plantago ovata* (FERNANDES-BAÑARES et al., 1999), cevada germinada (HANAI et al. 2004) e casca de spaghula (HALLERT; KALDMA & PETERSSON, 1991) e observaram efeitos similares na manutenção da remissão nesses indivíduos, sugerindo que este seja um efeito genérico causado pelo aumento de fibra dietética (BISCHOFF et al., 2020).

Em contrapartida, fibras prebióticas não devem ser utilizadas na presença de estenoses e nem sempre são indicadas na DC (BENJAMIN et al., 2011). Entretanto, 2 estudos mostraram benefícios em relação à melhora de qualidade de vida e ausência de eventos adversos da doença (BROTHERTON et al, 2014) e notável aumento no período de remissão para 1 ano (92%) através de uma dieta ovolactovegetariana com 30g de fibras para cada 2000 kcal (CHIBA et al., 2015). Apesar dos supostos benefícios, ambos os estudos tiveram a limitação de não apresentarem grupo controle.

A definição de probióticos foi estabelecida em 2001 pela FAO e pela OMS, e reiterada em 2014 por um consenso de especialistas organizado pela Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAPP). Neste contexto, probióticos passaram a ser definidos como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (HILL et al., 2014). Os microorganismos mais comumente utilizados na formulação de suplementos probióticos pertencem aos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Saccharomyces* (WGO, 2017).

A suplementação de probióticos pode favorecer a restauração da microbiota intestinal, e com isso, provocar o aumento de enzimas antioxidantes e absorção de micro e macronutrientes, incluindo antioxidantes. Além disso são capazes de reduzir a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) e citocinas inflamatórias, modular ácidos graxos em tecidos, aumentando as concentrações de ômega 3, conhecido por sua propriedade anti-inflamatória (GOMES et al., 2017). Para que tais benefícios sejam alcançados, as cepas de probióticos devem ser identificadas de acordo com seu gênero, espécie e, se for o caso, subespécie, em uma denominação alfanumérico e, sua recomendação deve ser baseada em prática clínica, ligando cepas específicas com seus benefícios declarados, assim como, a dose necessária, a partir de estudos em seres humanos (HILL et al, 2014). Uma recente meta-análise verificou ensaios clínicos randomizados que estudaram o efeito de probióticos na DII e constataram que o uso dos mesmos foi capaz de induzir a remissão na CU em fase ativa. Porém, não houve diferença estatística para seu efeito na manutenção da remissão, tanto na CU, quanto na DC (CHEN; FENG & LIU, 2021).

Na DII, as recomendações do uso de probióticos varia de acordo com cada condição. Em casos de pouchite, evidências apontam a favor de seu uso como prevenção com um ataque inicial e contra recidivas posteriores após sucesso ao atingir remissão com tratamento à base de antibióticos (GIONCHETTI et al., 2007). Na CU, os probióticos demonstraram ser seguros e tão eficazes quanto terapias medicamentosas convencionais ao induzir remissão de leve a moderada e na manutenção desta remissão, sendo eficazes tanto em adultos, quanto em crianças (KRUIS et al, 2004; REMBACKEN et al., 1999). Entretanto, na DC os estudos científicos indicam ausência de benefícios para alcançar e prevenir contra recidivas da doença (WGO, 2019).

Estes dados corroboram com a mais recente diretriz de DII da ESPEN, que ratificam que probióticos podem ser usados em casos de CU leve ou moderada com objetivo de induzir e manter remissão. Os probióticos na CU são recomendados especialmente em casos de pouchite, como prevenção primária e secundária em casos de indivíduos que serão submetidos a colectomia e anastomose anal. Além disso, indivíduos colectomizados com pouchite devem ser tratados com VSL3#, caso tratamento com antibiótico tenha falhado (WGO, 2019). Porém, o uso na DC com intuito de indução de remissão ou manutenção de remissão são ineficazes, por isso, contra indicados (BISCHOFF et al., 2020).

As cepas citadas pela ESPEN como benéficas na CU são *L. reuteri*, *E. coli* Nissle, *L. rhamnosus*, VSL3# (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subespécie *bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *S. salivarius* subespécie *thermophilus*), entretanto nada é especificado sobre dosagens ou posologia de uso. A ausência de recomendações específicas acerca de cepas e posologia de probióticos na DII evidencia a carência por protocolos para a prescrição desses suplementos probióticos, para nortear seu uso na prática clínica de profissionais de saúde, em especial nutricionistas, de forma segura.

Em maio de 2019, a ISAPP convocou um painel de nutricionistas, fisiologistas e microbiologistas para revisar a definição e o escopo dos simbióticos. O painel atualizou a definição de simbiótico para “mistura que compreende microrganismos vivos e substrato(s) seletivamente utilizados por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde do hospedeiro”. Um simbiótico pode ser aplicado a ecossistemas microbianos intestinais ou extraintestinais e pode ser formulado em produtos que se encaixem em uma série de categorias regulatórias (como alimentos, não alimentos, rações, medicamentos ou suplementos nutricionais) (ISAPP, 2019)

Os simbióticos também contribuem para a redução de microflora, como *Clostridium perfringens* e outros patógenos (ARAI et al., 2002). A administração de uma combinação de *Lactobacillus paracasei* e FOS levaram a um aumento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e uma diminuição de *Clostridium* e *Enterobacterium* (BOMBA et al., 2002). Em outro estudo investigou-se o efeito de um simbiótico composto por inulina, FOS e *Bifidobacterium longum* na DC, comparando com um grupo placebo. Houve uma significativa melhora em padrões histológicos nos grupos que receberam o simbiótico, além de redução de IL-18, IFN- γ e IL-1B na mucosa intestinal (STEED et al., 2010).

2.3 Protocolos na assistência à saúde

Prasad e colaboradores (2010) definem protocolos como "vias formais com critérios de inclusão e exclusão que fornecem algoritmos padronizados para cuidar de indivíduos com condições específicas" (PRASAD et al., 2010). Assim, os protocolos são associados com a expectativa de uma padronização do atendimento, muitas vezes com o objetivo de simplificar e/ou agilizar a prestação de cuidados. Considerando-se a carência de protocolos para prescrição de prebióticos, probióticos e simbióticos na DII e

seus potenciais efeitos benéficos na doença, estes instrumentos podem contribuir para a assistência adequada às pessoas acometidas pela doença.

A padronização das condutas com embasamento científico consistente e atualizado tem sido uma solicitação frequente dos profissionais de saúde. Os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) sofrem com a falta de iniciativas nesta área. O benefício esperado para a saúde do ser humano em função do avanço da tecnologia nas últimas décadas encontra-se comprometido pela limitação dos recursos e pela dificuldade para sistematizar de forma racional a disponibilização e a distribuição desses recursos. Objetivando atenuar a variação de condutas e garantir qualidade de atendimento na área da saúde, a implementação de protocolos clínicos surge como instrumentos designados a auxiliar os profissionais a tomarem decisões acerca da assistência ao seu paciente (SCHNEID et al., 2003).

Protocolos são desenvolvidos através de uma revisão sistemática de evidências científicas baseadas principalmente em ensaios clínicos randomizados e posterior análise de um corpo de especialistas na área em questão que, a partir de consenso, orientam sua aprovação (DENT, 1999; LEVIN & LEWIS-HOLMAN, 2011).

Uma metodologia utilizada para o desenvolvimento desse instrumento é a técnica Delphi, que consiste na coleta de dados, tabulação e avaliação de um determinado tema por meio do julgamento de peritos no assunto. Tal critério de validação constitui-se da opinião convergente dos avaliadores e enfatiza a necessidade do consenso entre o grupo de participantes. Neste método, um conjunto de questionários são respondidos de maneira sequencial e individual por cada perito, também chamado de especialista. As respostas são analisadas entre as rodadas pelos pesquisadores e são observadas tendências, opiniões divergentes e considerações, que são sistematizadas e posteriormente reenviadas aos especialistas. Após conhecer as opiniões dos outros especialistas, cada um tem a oportunidade de refinar, alterar ou defender suas respostas, e assim, reenviar novamente aos pesquisadores. Esse processo é repetido até ser atingido consenso (ROCHA-FILHO, CARDOSO & DEWULF, MARQUES & FREITAS, 2018). O anonimato é uma característica importante da técnica Delphi pois assegura a redução de vieses pessoais. Segundo Kayo e Securato, o anonimato permite que todos participem e ofereçam sua contribuição, evitando conflitos dentro do grupo e domínio de alguns indivíduos, levando tendencialmente a opiniões mais honestas e com menos viés dos participantes (KAYO & SECURATO, 1997).

A seleção dos especialistas é fundamental e deve ser desejado um grupo heterogêneo, onde são produzidas tendencialmente soluções de maior qualidade e aceitação, além disso, se não houver variedade de informação a ser partilhada, pouco se tem a ganhar em um processo de construção e validação do conteúdo do protocolo. O número de especialistas encontrado na literatura é variado, mas estudos indicam que um número ótimo não deve ser inferior a 10, para não comprometer os resultados em termos de consenso efetivo e relevância das informações obtidas. Entretanto, há poucos estudos onde se excedem 30 membros no corpo de especialistas (OSBORNE et al 2003).

3. JUSTIFICATIVA

A microbiota intestinal tem se mostrado um dos fatores determinantes da etiologia e desenvolvimento da DII, mas são escassos dados brasileiros acerca da sua composição e relação com fatores relacionados à doença, ao estado nutricional e à ingestão alimentar, tornando premente esta investigação.

Considerando o potencial de atuação de prebióticos e probióticos na modulação da disbiose intestinal e a falta de diretrizes nacionais para sua prescrição por nutricionistas na DII, se faz necessário o desenvolvimento de protocolo específico que oriente a prescrição nutricional, baseado em evidências científicas robustas e consensos internacionais, e validado por especialistas.

Ambas as ações contribuirão para a garantia da SAN e para a promoção da saúde de um grupo de indivíduos vulneráveis devido à presença de uma doença crônica que é a DII, com implicações diretas sobre a qualidade e expectativa de vida.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

Caracterizar a microbiota fecal de indivíduos com DII em atendimento ambulatorial e desenvolver protocolo clínico que oriente a prescrição de suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos com DII.

4.2. Específicos

- Caracterizar a amostra estudada quanto às características clínicas, demográficas, do estado nutricional, da composição corporal e do consumo alimentar;
- Caracterizar a diversidade bacteriana e a abundância relativa de filos, gêneros e espécies de interesse na microbiota fecal da amostra estudada;
- Comparar indivíduos com DC e com CU, e indivíduos com DII em atividade e em remissão quanto às características analisadas;
- Investigar possíveis associações da diversidade e da abundância relativa da microbiota fecal com outras variáveis de interesse na amostra estudada;
- Desenvolver e validar protocolo clínico para prescrição de suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos com DII a partir de evidências científicas relacionadas à tipo, dosagem e tempo de administração dos suplementos;
- Validar o protocolo clínico desenvolvido.

5. ARTIGO CIENTÍFICO DO ESTUDO OBSERVACIONAL

O artigo científico será submetido ao periódico *Clinical Nutrition*, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

MICROBIOTA FECAL, ESTADO NUTRICIONAL E CONSUMO ALIMENTAR DE ADULTOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Daniela Cordeiro Moura¹, Fabricia Junqueira das Neves^{1,2,3}, Victor Augustus Marin^{1,4}, Gabriele Bentes de Aguiar⁵, Thaís da Silva Ferreira^{1,2,3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional, Escola de Nutrição, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

² Departamento de Nutrição Aplicada, Escola de Nutrição, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

³ Laboratório de Evidências em Nutrição Clínica, Escola de Nutrição, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

⁴ Laboratório de Controle Microbiológico, Escola de Nutrição, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

⁵ Instituto Nacional do Câncer

RESUMO

INTRODUÇÃO: Na doença inflamatória intestinal (DII) estão descritas alterações na microbiota intestinal e o uso de suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos emerge como alternativa para modular a microbiota. Entretanto, são raros os estudos brasileiros que caracterizam a microbiota intestinal na DII, e não existem critérios definidos para a prescrição desses suplementos. **OBJETIVOS:** Caracterizar a microbiota fecal de indivíduos com DII em atendimento ambulatorial e correlacionar com a composição corporal e consumo alimentar. **MÉTODOS:** Foram conduzidos um estudo observacional transversal de avaliação da microbiota fecal de adultos com DII. Foram selecionados indivíduos com DII atendidos no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no ambulatório de gastroenterologia. A microbiota foi analisada por sequenciamento genético do DNA bacteriano extraídos de suas fezes. Dados clínicos e demográficos, medidas antropométricas e da composição corporal e o consumo alimentar habitual foram avaliados. Os participantes foram divididos em grupos de acordo com tipo de DII e atividade de doença para análises comparativas. **RESULTADOS:** No estudo transversal, foram avaliados 29 indivíduos com DII com $54,6 \pm 13,8$ anos, sendo 41,4% com doença de Crohn (DC) e 58,6% com colite ulcerativa (CU); e 37,9% com doença ativa (ATIV). Foi observada elevada prevalência de excesso

de peso corporal (58,6%), sem diferença entre os grupos de interesse. Os grupos eram semelhantes também quanto às características clínicas, demográficas, estado nutricional, consumo alimentar (exceto pela ingestão de lipídios e fibras), diversidade da microbiota intestinal e abundância relativa de filos, gêneros e espécies escolhidas (exceto pelo gênero *Streptococcus*, predominante no grupo ATIV: 0,25 [0,05-1,00] *versus* 0,03 [0,01-0,08]; $p=0,03$). O grupo ATIV apresentou consumo de lipídios menor ($25,6\pm 6,3$ *versus* $31,6\pm 6,4$ g; $p=0,02$); e de fibras maior que o grupo em remissão (REM; variação em relação ao recomendado= $106,6$ [67,2-221,9] *versus* $66,2$ [45,6-113,9]%; $p=0,04$), e mais próximo da recomendação para idade. Em relação a valores descritos em indivíduos saudáveis, estavam reduzidas riqueza (índice Chao 1= $363,78\pm 158,41$ e Simpson= $0,08\pm 0,36$), uniformidade (índice Shannon= $3,46\pm 0,52$) e, portanto, a diversidade da comunidade bacteriana. A razão Bacillota/Bacteroidota revelou desequilíbrio entre os filos mais presentes no intestino humano, com predomínio marcante do primeiro (2,0 [1,4-3,3]). **CONCLUSÃO:** O presente estudo observou aspectos relacionados à disbiose intestinal numa amostra de indivíduos com DII com elevada prevalência de excesso de peso e consumo reduzido de fibras, sendo a adiposidade corporal e a ingestão de fibras associadas à diversidade bacteriana.

Palavras-chave:

Microbiota Fecal; Disbiose; Consumo Alimentar; Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Colite Ulcerativa.

INTRODUÇÃO

Mais de 100 trilhões de microrganismos colonizam o trato gastrointestinal humano, desempenhando papel fundamental na homeostase intestinal e proteção contra patógenos (HAQUE & HAQUE, 2017). A microbiota intestinal em equilíbrio é capaz de reduzir a contagem de patógenos por competição, além de produzir bacteriocinas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que exercem efeito anti-inflamatório, defendendo o hospedeiro contra infecções (MENTELLA et al., 2020). As bactérias que compõem a microbiota intestinal em indivíduos saudáveis são representadas por 2 filos predominantes: Bacillota (35-80%) e Bacteroidotas (17-60%) (BACKHED et al., 2005; CHO et al., 2012). Alterações quantitativas e/ou qualitativas na microbiota caracterizam

o estado de disbiose, e são observadas em diversas doenças e condições agudas e crônicas, como gastroenterites, obesidade, doença renal crônica, doença inflamatória intestinal (DII), entre outras (WEISS & THIERRY, 2017).

Caracterizada como um distúrbio inflamatório persistente da mucosa que reveste o trato gastrointestinal, a DII apresenta um aumento de incidência (KAPLAN, 2015), em especial no Brasil (ZALTMAN et al., 2021; QUARESMA et al., 2022). Se apresenta de duas formas principais: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). O processo inflamatório na DC é descontínuo, transmural e pode afetar todo o trato digestivo, sendo predominante o acometimento do íleo terminal. Na CU, a inflamação é contínua, limitada a mucosa e submucosa e acomete apenas o cólon e reto (BILSKI et al., 2019). A etiologia da DII não é completamente conhecida. A teoria mais aceita aponta para uma resposta inflamatória imunomediada sem controle, com alterações na permeabilidade do epitélio intestinal, em indivíduos geneticamente predispostos, associadas a estímulo ambiental desconhecido que interage com a microbiota intestinal, afetando principalmente o trato gastrointestinal (DICULESCU et al., 2016; LI et al., 2015; MALIK et al., 2012).

A DII se apresenta com períodos de sintomas pronunciados em decorrência da atividade da doença, caracterizada por processo inflamatório exacerbado, e períodos de remissão dos sintomas. O tempo de duração de cada fase pode variar (PEYRIN-BIROULET et al., 2010). De forma geral, a doença cursa com diarreia, associada ou não à presença de sangue nas fezes, dor abdominal e perda de peso (MARANHÃO et al., 2015; KAMP et al., 2020). E, o quadro clínico da DII pode estar associado a presença de disbiose intestinal (SANTANA et al., 2022)

A disbiose intestinal é descrita no curso da DII, resultando na quebra da homeostase intestinal (LO PRESTI et al., 2019). O padrão de disbiose mais associado à doença no mundo se apresenta com aumento relativo de espécies bacterianas do filo Pseudomonadota e da família Enterobacteriaceae, e diminuição da diversidade de bactérias comensais, particularmente Bacillota e Bacteroidota (KHAN et al., 2019). Destaca-se ainda a redução de bactérias que produzem substâncias anti-inflamatórias, como a *Faecalibacterium prausnitzii* e bifidobactérias (KOSTIC, XAVIERS & GEVERS, 2014).

Há poucos estudos analisando a microbiota intestinal em brasileiros com DII. Esses estudos evidenciaram menor diversidade bacteriana e maior abundância relativa de Pseudomonadota, além de redução nos gêneros *Akkermansia* e *Oscillospira* e no filo

Bacteroidotas e aumento de Actinomycetota (MAGRO et al., 2019; CRUZ-LEBRÓN et al., 2020).

Os hábitos alimentares representam uma forte influência sob a saúde intestinal, e os mesmos podem ser modificados no decorrer da DII, sendo comum a existência de deficiências nutricionais, ocasionadas principalmente por déficit calórico. Fibras e micronutrientes como cálcio, ácido fólico, vitaminas lipossolúveis e do complexo B também podem ter seu consumo reduzido. A redução da ingestão alimentar pode ter efeitos negativos sobre o estado nutricional do indivíduo com DII, especialmente quando associada a sintomas gastrointestinais, má absorção e inflamação. E, desta forma, a desnutrição é uma grande preocupação entre esses indivíduos, uma vez que está associada a maior morbimortalidade e maior atividade de doença (FALONY et al., 2016; VIDARSDOTTIR et al., 2015; URBANO et al., 2018; ROCHA et al., 2009).

Apesar do elevado risco de desnutrição, estudos apontam para uma elevada prevalência de excesso de peso na população com DII, assim como para uma associação entre obesidade e piora da atividade da doença e da qualidade de vida dos indivíduos (FLORES et al., 2015; NIC SUIBHNE et al., 2013; SEMINERIO et al. 2015). A coexistência de distúrbios nutricionais opostos pode ser explicada por um melhor gerenciamento da doença nos últimos anos, resultando na exposição dos indivíduos com DII aos mesmos fatores que explicam a epidemia de obesidade na população em geral (LOMER et al., 2019). Estudos demonstraram que a obesidade impacta no desenvolvimento da doença e na resposta à terapia medicamentosa (HARPER et al; 2016), e pode contribuir para a progressão da DII por meio da disbiose associada, da disfunção da barreira mucosa e da atividade inflamatória dos adipócitos (SINGH et al., 2017).

Frente à escassez de dados brasileiros acerca da microbiota intestinal e do consumo alimentar dos indivíduos com DII, o presente estudo teve por objetivo analisar a microbiota fecal, o estado nutricional, o consumo alimentar e a atividade de doença em uma amostra de adultos brasileiros com DII, assim como suas possíveis correlações.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi conduzido estudo observacional transversal com indivíduos com DII de ambos os sexos, idade mínima de 18 anos e atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), da Universidade

Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Foram excluídos indivíduos com algum processo infeccioso agudo, aqueles que utilizaram antibióticos, prebióticos e/ou probióticos nas 2 semanas anteriores à coleta das fezes e mulheres grávidas ou no período de amamentação.

Os potenciais participantes do estudo constituíram uma amostra de conveniência e foram selecionados a partir da agenda de consultas médicas para o período de outubro a novembro de 2020. Eles foram convidados a participar do estudo através de ligação telefônica, e esclarecidos quanto aos procedimentos adotados, previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIRIO (CAE 60841716.2.0000.5285; Parecer nº 3.799.419). Aqueles que concordaram em participar foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade; quando selecionados, receberam orientações para coleta e armazenamento adequados das fezes; e tiveram sua visita de avaliação agendada para o mesmo dia da consulta médica, quando foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

Dados demográficos e clínicos

Dados clínicos e demográficos foram coletados em prontuário médico e por meio de entrevista, sendo registrados em formulário específico de coleta de dados. Dentre os dados clínicos foram coletados: topografia da doença, tipo de DII, tempo de diagnóstico, medicações em uso, manifestações clínicas e outros dados necessários à classificação da atividade de doença. Esta classificação foi realizada de acordo com escores específicos para DC e CU, sendo a doença em atividade observada quando o índice de atividade de DC era maior ou igual 150 (BEST et al., 1976) e o escore de Mayo maior ou igual a 3 (SCHROEDER et al., 1987), respectivamente.

Estado nutricional e composição corporal

O índice de massa corporal (IMC) foi obtido por meio da divisão da massa corporal (aferida em balança digital Filizola® Personal 180, Brasil) pelo quadrado da estatura (medida em estadiômetro de parede MD compacto®, Brasil). Ele foi utilizado para classificação do estado nutricional de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde para adultos e idosos (BRASIL, 2011).

Os perímetros da cintura e do pescoço foram obtidos com fita métrica flexível e inextensível (Cescorf®, Brasil). O risco cardiovascular relacionado ao excesso de adiposidade abdominal foi caracterizado por valores acima de 94 cm para homens e 80

cm para mulheres (OMS, 1998). E, a adiposidade aumentada na parte superior do corpo foi evidenciada por medidas acima de 37 cm para homens e 34 cm para mulheres (BEM-NOUN et al., 2001).

A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica tetrapolar (Biodynamics® modelo 450, Washington, EUA). Foram coletados dados de massa gorda, massa magra (massa livre de gordura), água corporal total e ângulo de fase. A gordura corporal total foi considerada acima da média para cada sexo quando superior a 15% para homens e 23% para mulheres, respectivamente (LOHMAN, 1992).

Consumo alimentar

O consumo alimentar habitual nos últimos 6 meses foi avaliado por questionário semi-quantitativo de frequência alimentar desenvolvido para a população brasileira (SICHERI & EVERHART, 1998). O software SAS® e a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (UNICAMP, 2011) foram utilizados para analisar as informações geradas pelo questionário a fim de obter o consumo habitual de energia, proteína, carboidrato, lipídio e fibras totais. As fibras solúveis e insolúveis foram calculadas a partir da Tabela de Composição de Alimentos de MENDEZ (2001), obtendo-se percentual de cada tipo de fibra, que foi aplicado na quantidade de fibra total calculada pela TACO.

A variação percentual do consumo habitual de energia e nutrientes em relação às recomendações nutricionais disponíveis para DII foi calculada. Foi adotado como referencial para valores recomendados de ingestão energética aqueles adequados ao estado nutricional: 35 kcal/kg de peso para indivíduos com baixo peso; 30 kcal/kg para eutróficos; 25 kcal/kg para indivíduos com sobrepeso e obesidade grau I; e 20 kcal/kg para aqueles com obesidade grau II e III (BISCHOFF et al., 2021). As necessidades proteicas foram estimadas em 1,0 g/kg de peso para participantes na fase de remissão e 1,5 g/kg para aqueles na fase ativa da doença. Como referência para adequação do consumo de lipídios foi considerado para indivíduos na fase de remissão o valor de 30% do valor energético total (VET), e 25% para aqueles na fase ativa (limites superior e inferior da recomendação para adultos saudáveis) (PRECOMA et al., 2021). O consumo de carboidratos (em g) foi comparado ao requerimento médio estimado (EAR) de 100 g/dia. Foi adotada a seguinte recomendação de fibras dietéticas: 38 g para homens de 19 a 50 anos e 30 g para 51 anos ou mais; e 25 g para mulheres de 19 a 50 anos e 21 g para

51 anos ou mais. Após o cálculo do recomendado para energia e nutrientes, calculou-se o percentual de variação em relação ao consumo médio.

Avaliação da microbiota fecal

Cada participante foi orientado a coletar as fezes no dia anterior ou no dia da consulta agendada. A orientação para a coleta incluía higienização das mãos com água e sabão, evacuação em local limpo, coleta de uma pequena amostra das fezes, acondicionamento em coletor universal estéril, armazenamento sob refrigeração e manutenção do coletor com a amostra em gelo no deslocamento até a entrega no hospital.

Com um *swab* estéril, previamente umedecido com solução salina estéril (0,9% NaCl), foi coletada alíquota de fezes de cada amostra entregue pelos participantes, sendo o mesmo imediatamente mergulhado em tubo com solução tampão, posteriormente vedado e agitado. As alíquotas foram enviadas para o laboratório Neopropecta[®] em Florianópolis, Santa Catarina no mesmo dia, sendo seu processamento iniciado em 24h-48h, para extração e análise do DNA bacteriano presente.

O DNA bacteriano foi obtido através de uma lise térmica (96°C, 10 min) seguida de uma etapa de purificação com AMPure XP Magnetic Beads (Beckman Coulter, EUA). Controles negativos foram incluídos em cada lote de lise e extração de DNA. Foi realizada a preparação da biblioteca de sequenciamento de *amplicon* para bactérias usando os *primers* do gene V3/V4 16S rRNA 341F e 806R, em um protocolo de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) equívolumétrico de duas etapas. A primeira PCR foi realizada com *primers* universais V3/V4 contendo um adaptador Illumina parcial, baseado na estrutura TruSeq (Illumina, EUA), que permite uma segunda PCR com as seqüências de indexação semelhantes aos procedimentos descritos anteriormente (CHRISTOFF et al., 2020).

A concentração final de DNA do conjunto de bibliotecas foi estimada com ensaios Picogreen dsDNA (Invitrogen, EUA) e depois diluída para quantificação precisa de qPCR usando o KAPA Library Quantification Kit para plataformas Illumina (KAPA Biosystems, EUA) (CHRISTOFF et al., 2020).

Acerca da análise de dados de sequenciamento, as bibliotecas foram sequenciadas em um sistema MiSeq, utilizando *primers* Illumina e as leituras sequenciadas obtidas foram processadas usando um pipeline de bioinformática

(BiomeHub, Brasil-hospital_microbiome_rrna16s:v0) e analisadas com o pacote Deblur para eliminar possíveis erros de leitura, e em seguida, sequências de leituras idênticas foram agrupadas em oligotipos (clusters com 100% de identidade). A sequência de agrupamento com 100% de identidade fornece uma resolução mais alta para as variantes de sequenciamento de amplicon, também chamadas de sub-OTUs (CHRISTOFF et al., 2020).

Os resultados brutos das sequências de bases nitrogenadas do material genético bacteriano gerados foram processados na plataforma online de análise de dados de bioinformática Galaxy Europe, e posteriormente adicionadas ao software Ezbiocloud® para identificação e quantificação dos filos, famílias, gêneros e espécies bacterianas presentes. A avaliação da diversidade bacteriana nas amostras de fezes foi realizada por meios de três índices específicos. O índice Shannon foi utilizado para avaliar a distribuição proporcional do número de cada espécie dentro de uma amostra, evidenciando a uniformidade na mesma. Valores mais altos deste índice indicam maior diversidade e o valor máximo é alcançado quando todas as espécies estão presentes em número igual (MAGURRAN, 2013). O índice Chao 1 e de Simpson foram utilizados para avaliar a riqueza de espécies, ou seja, número total de espécies em uma amostra. Valores mais altos também indicam maior diversidade (CHAO, 1987). Foram avaliadas também a prevalência e abundância relativa dos filos, gêneros e espécies bacterianas de interesse.

Análises Estatísticas

Os dados coletados foram tabulados em planilha do Excel® e as análises estatísticas realizadas no software SPSS® versão 20.0 (IBM, Nova Iorque, EUA). As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade da distribuição pelo teste de *Shapiro Wilk*. Foram utilizadas para a descrição das variáveis contínuas paramétricas suas respectivas médias aritméticas e desvios padrões. As variáveis contínuas não paramétricas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. A apresentação das variáveis categóricas foi realizada através do número absoluto e frequência relativa.

Os participantes foram divididos em grupos de acordo com o tipo de DII (grupos DC e CU) e atividade de doença (REM para remissão e ATIV para doença ativa). As comparações das variáveis contínuas paramétricas entre os grupos foram realizadas por meio do teste t de *Student* não pareado; para as não paramétricas foi utilizado o teste *Mann-Whitney*. Variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos utilizando o

teste Qui-quadrado. O coeficiente de correlação produto-momento de *Pearson* foi utilizado para determinar a associação entre variáveis paramétricas, sendo utilizado o teste de *Spearman* quando pelo menos uma delas era não paramétrica. Uma probabilidade menor do que 5% foi considerada estatisticamente significativa em análises bi-caudais.

RESULTADOS

Foram pré-selecionados um total de 54 indivíduos agendados para consulta médica. Após serem considerados os fatores de exclusão, 29 indivíduos foram incluídos nas análises finais, como mostra a Figura 1.

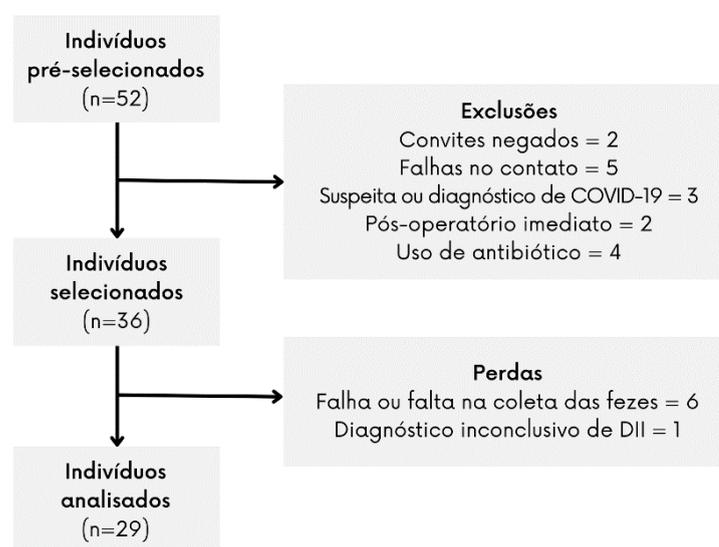


Figura 1: Seleção dos participantes do estudo.

Do total de indivíduos avaliados, 12 (41,4%) apresentavam DC e 17 (58,6%) CU. A idade média da amostra total foi de 54,6 anos. Houve maior percentual de participação do sexo feminino (86,2%), sem diferença significativas entre os grupos DC e CU. Em relação as medicações utilizadas, havia mais participantes com DC em uso de biológicos e azatioprina, e mais participantes com CU utilizando mesalazina (respectivamente, 7 [58,3%] *versus* 0, $p=0,01$; 6 [50,0%] *versus* 2 [11,8%], $p=0,03$; 2 [16%] *versus* 13 [76,5%]; $p=0,002$) (Tabela 1).

O grupo REM apresentou 55,6% de participantes com CU e 44,4% com DC, e no grupo ATIV 36,4% de DC e 63,6% de CU. Não havia na amostra indivíduos com atividade de doença grave, sendo que daqueles com doença ativa, 7 (63,6%) eram

classificados como atividade leve e 4 (36,4%) como atividade moderada. O tabagismo foi referido por 4 participantes apenas (13,8%). Os grupos REM e ATIV foram semelhantes tanto em relação aos dados demográficos, quanto clínicos.

Tabela 1: Comparação de dados demográficos e clínicos em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com tipo e fase da doença.

Dados demográficos e clínicos	DII (n=29)	DC (n=12)	CU (n=17)	P	REM (n=18)	ATIV (n=11)	P
Idade, anos	54,6 ± 13,8	49,4 ± 16,5	58,4 ± 10,5	0,09	54,6 ± 13,6	54,8 ± 14,3	0,96
Sexo feminino, n (%)	25 (86,2%)	10 (83,3%)	15 (88,2%)	0,56	14 (77,8%)	11 (100%)	0,13
Raça branca, n (%)	19 (65,5%)	6 (50,0%)	13 (76,5%)	0,14	13 (72,2%)	6 (54,5%)	0,33
Diagnóstico, anos	8,0 (4,5-16,0)	8,0 (4,24-10,0)	8,0 (5,0-17,0)	0,53	7,5 (4,0-16,0)	9,0 (6,0-17,0)	0,52
Acompanhamento médico, anos	5,0 (2,0-9,5)	7,5 (2,0-9,7)	3,0 (2,0-11,5)	0,71	5,0 (2,0-8,5)	3,0 (2,0-15,0)	1,00
Acompanhamento nutricional, anos	1,0 (0,0-2,5)	1,5 (0,25-2,75)	1,0 (0,0-2,5)	0,50	2,0 (0-2,3)	0 (0-3,0)	0,32
Número de consultas de nutrição	1,0 (0,0-3,0)	1,5 (0,25-3,0)	1,0 (0,0-2,5)	0,42	2,0 (0-3,0)	1,0 (0-2,0)	0,15
Escore atividade de doença	-	83,8 (24,6-273,2)	2,3 ± 1,7	-	-	-	-
Localização da DC							
Ileal	-	5 (41,7%)	-	-	-	-	-
Colônica	-	2 (16,6%)	-	-	-	-	-
Ileocolônica	-	5 (41,7%)	-	-	-	-	-
Doença superior isolada	-	0	-	-	-	-	-
Extensão da CU							
Proctite	-	-	5 (29,4%)	-	-	-	-
Colite esquerda	-	-	7 (41,2%)	-	-	-	-
Pancolite	-	-	5 (29,4%)	-	-	-	-
Proctossigmoidite	-	-	0	-	-	-	-
Ressecção intestinal prévia	2 (6,9%)	2 (16,6%)	0	0,16	1 (5,6%)	1 (9,1%)	0,62
Medicação							
Biológico, n (%)	7 (24,1%)	7 (58,3%)	0	0,01	5%	2%	0,45
Azatioprina, n (%)	8 (27,6%)	6 (50,0%)	2 (11,8%)	0,03	5 (27,8%)	3 (27,3%)	0,66
Sulfassalazina, n (%)	0	0	0	-	0	0	-
Mesalazina, n (%)	15 (51,7%)	2 (16,6%)	13 (76,5%)	0,002	9 (50,0%)	6 (54,5%)	0,56
Corticosteroides, n (%)	3 (10,3%)	2 (16,6%)	1 (5,9%)	0,37	2 (11,1%)	1 (9,1%)	0,68
Suplementos, n (%)	1 (3,5%)	0	1 (5,9%)	0,59	0	1 (9,1%)	0,38
Hipolipemiantes, n (%)	5 (17,2%)	1 (8,3%)	1 (5,9%)	0,29	4 (22,2%)	1 (9,1%)	0,36

Variáveis paramétricas apresentadas como média ± desvio padrão. Variáveis não paramétricas apresentadas como mediana (intervalo interquartil). Variáveis qualitativas apresentadas como número absoluto e frequência relativa. DII, doença inflamatória intestinal; DC, doença de Crohn; CU, colite ulcerativa; REM, remissão; ATIV, doença ativa.

Independente do grupo, foi observada na amostra elevada prevalência de sobrepeso e obesidade avaliados pelo IMC. Confirmando esta característica, 86,2% dos participantes tinham risco cardiovascular aumentado pelo excesso de gordura na região da cintura (sendo 9 [75,0%] no grupo DC e 16 [94,1%] no grupo CU, $p=0,14$; e 15 [83,3%] no grupo REM e 10 [90,9%] no grupo ATIV; $p=0,33$). A média do perímetro de pescoço da amostra total foi de $35,3 \pm 3,8$. Não houve diferença estatística ($p=0,63$) entre os grupos DC e CU, $34,9 \pm 4,2$ e $35,6 \pm 3,7$, respectivamente. Apesar de aparentemente ter sido maior no grupo REM ($36,3 \pm 3,7$), em comparação com o grupo ATIV ($33,8 \pm 3,8$), não houve relevância estatística ($p=0,1$). Nenhum dos participantes avaliados apresentou percentual de gordura corporal dentro dos valores recomendados por sexo. O percentual de gordura médio das mulheres foi de $38,1 \pm 8,1$ e dos homens de $30,4 \pm 2,9$. Apenas um indivíduo (3,44%) do grupo DII estava com baixo peso, sendo ele pertencente ao grupo ATIV (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação dos dados antropométricos e da composição corporal em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com tipo e fase da doença.

Antropometria e composição corporal	DII (n=29)	DC (n=12)	CU (n=17)	P	REM (n=18)	ATIV (n=11)	P
IMC, kg/m ²	29,2 ± 29,2	27,49 ± 6,5	30,39 ± 6,57	0,25	29,8 ± 6,7	28,3 ± 6,7	0,57
Baixo peso, n (%)	1 (3,44%)	1 (8,3%)	0		0	1 (9,1%)	
Eutrofia, n (%)	11 (37,9%)	5 (41,7%)	6 (35,3%)	0,23	7 (38,9%)	4 (36,4%)	0,72
Sobrepeso, n (%)	11 (37,9%)	3 (25,0%)	8 (47,1%)		7 (38,9%)	4 (36,4%)	
Obesidade, n (%)	6 (20,7%)	3 (25,0%)	3 (17,7%)		4 (22,2%)	2 (18,2%)	
Cintura (cm)	100,0 (80,0-111,5)	92,5 (77,0-103,0)	100,0 (86,5-114,5)	0,14	101,5 (80,0-106,0)	97,0 (80,0-113,8)	0,74
Pescoço (cm)	35,3 ± 3,8	34,9 ± 4,2	35,6 ± 3,7	0,63	36,3 ± 3,7	33,8 ± 3,8	0,10
MG, kg	28,1 ± 10,9	25,0 ± 9,8	30,2 ± 11,4	0,21	29,1 ± 11,4	26,4 ± 10,4	0,52
MG, %	37,0 ± 8,4	34,4 ± 6,8	38,9 ± 9,2	0,17	37,1 ± 10,2	36,9 ± 4,6	0,95
MM, kg	46,4 ± 11,0	46,1 ± 10,9	46,6 ± 11,4	0,91	48,3 ± 11,7	43,2 ± 9,4	0,23
Água corporal total, L	34,2 ± 6,6	33,5 ± 7,0	34,7 ± 6,5	0,65	35,6 ± 6,7	31,8 ± 6,1	0,14
Ângulo de fase	6,0 (6,0-7,0)	6,0 (5,3-6,8)	6,0 (6,0-7,0)	0,39	6,0 (6,0-7,0)	6,0 (6,0-7,0)	0,92

Variáveis paramétricas apresentadas como média ± desvio padrão. Variáveis não paramétricas apresentadas como mediana (intervalo interquartil). Variáveis qualitativas apresentadas como número absoluto e frequência relativa. DII, doença inflamatória intestinal; DC, doença de Crohn; CU, colite ulcerativa; REM, remissão; ATIV, doença ativa; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; MM, massa magra.

A tabela 3 traz os dados de consumo alimentar. A frequência de indivíduos com ingestão de energia (55,2%), proteína (48,3%), carboidrato (65,5%) e fibra (58,6%) menor que a recomendação, e de lipídio (41,4%) maior que o recomendado foi expressiva, sugerindo inadequação no consumo desses nutrientes, sem diferença entre os grupos. Foi observado maior percentual de lipídios na dieta do grupo REM em comparação com o grupo ATIV ($25,6 \pm 6,3$ versus $31,6 \pm 6,4$; $p=0,02$).

Mesmo sem significância estatística, vale destacar a comparação do consumo de fibras totais entre os grupos, que parece ser menor nos indivíduos com DC (18,7 [13,0-26,9] versus 24,4 [11,9-4,2]; $p=0,08$) e naqueles em remissão (17,1 [10,8-28,0] versus 26,7 [14,1-47,5]; $p=0,07$). Confirmando esta tendência, o percentual de variação do consumo de fibras em relação ao recomendado se mostrou significativamente menor nos indivíduos em remissão do que na atividade de doença (66,2 [45,6-113,9] versus 106,6 [67,2-221,9]; $p=0,04$), indicando que indivíduos na fase ativa apresentaram consumo de fibras mais próximo à recomendação, enquanto aqueles em remissão ingeriram menos fibras do que o recomendado. É possível observar ainda que o grupo ATIV parece priorizar o consumo de fibras solúveis em detrimento das insolúveis, e no grupo REM a diferença entre as quantidades consumidas dos dois tipos de fibras é aparentemente menor.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos avaliados quanto à riqueza bacteriana, avaliada pelos índices Chao 1 e Simpson, nem quanto à uniformidade, avaliada pelo índice Shannon, evidenciando diversidade bacteriana semelhante entre os grupos. A razão Bacillota/Bacteroidota também foi semelhante entre os grupos e se mostrou distante do valor 1,0, o que significa desequilíbrio entre os dois filos mais predominantes (Tabela 4).

Tabela 3: Comparação do consumo alimentar em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com tipo e fase da doença.

Variáveis	DII (n=29)	DC (n=12)	CU (n=17)	P	REM (n=18)	ATIV (n=11)	P
Energia (kcal/dia)	1811,8 ± 759,2	1779,5 ± 729,1	1834,6 ± 801,1	0,85	1699,7 ± 668,4	1995 ± 891,4	0,32
% de variação da energia	96,1 ± 42,1	91,8 ± 33,5	99,2 ± 48,0	0,65	86,7 ± 31,7	111,5 ± 53,3	0,18
Energia (kcal/kg)	26,0 ± 13,0	26,0 ± 11,4	26,0 ± 14,4	0,99	23,2 ± 10,4	30,7 ± 15,8	0,13
Energia < recomendação n (%)	16 (55,2%)	6 (50,0)	10 (58,8)	0,64	11 (61,1%)	5 (45,4%)	0,41
Proteína (g/dia)	87,0 ± 39,3	84,7 ± 46,8	88,6 ± 34,6	0,50	83,4 ± 39,6	92,8 ± 40,0	0,47
% de variação da proteína	105,6 ± 48,9	108,4 ± 56,8	103,6 ± 44,2	0,79	111,0 ± 48,2	96,6 ± 51,0	0,45
Proteína (g/kg)	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,7	0,80	1,1 ± 0,5	1,4 ± 0,8	0,21
Proteína (% VET)	19,5 ± 4,1	18,8 ± 3,9	20,0 ± 4,4	0,42	19,7 ± 4,0	19,1 ± 4,4	0,71
Proteína < recomendação n (%)	14 (48,3%)	6 (50,0)	8 (44,4)	0,88	8 (44,5%)	6 (54,5%)	0,60
Carboidrato (g/dia)	231,9 ± 102,2	219,4 ± 78,3	240,6 ± 117,8	0,91	207,5 ± 83,4	271,7 ± 121,0	0,10
% de variação do carboidrato	77,2 (57,2-109,7)	93,5 (53,0-104,5)	76,4 (60,0-134,6)	0,91	75,2 (53,6 – 100,1)	105,5 (63,5 – 138,7)	0,07
Carboidrato (% VET)	51,4 ± 9,2	50,5 ± 9,0	52,1 ± 9,6	0,64	48,8 ± 8,4	55,6 ± 9,2	0,05
Carboidrato < EAR n (%)	2 (6,9%)	0	2 (11,8%)	0,22	2 (11,1%)	0 (0%)	0,20
Carboidrato < recomendação n (%)	19 (65,5%)	7 (58,3%)	12 (70,6%)	0,49	14 (77,8%)	5 (45,4%)	0,08
Lipídio (g/dia)	49,6 (40,4-76,0)	49,0 (40,2-76,2)	49,6 (38,2-78,7)	0,85	49,0 (41,0 – 78,0)	49,6 (39,0 – 75,5)	0,98
% de variação do lipídio	89,8 (61,6-130,1)	86,0 (62,8-119,8)	89,8 (56,8-147,5)	0,77	84,6 (59,6 – 116,4)	103,3 (63,3 – 171,2)	0,28
Lipídio (% VET)	29,3 ± 6,9	30,7 ± 6,8	28,4 ± 7,1	0,39	31,6 ± 6,4	25,6 ± 6,3	0,02
Lipídio > recomendação n (%)	12 (41,4%)	5 (41,7%)	7 (41,2%)	0,98	6 (33,3%)	6 (54,5%)	0,30
Fibra total (g/dia)	19,7 (12,6-28,4)	18,7 (13,0-26,9)	24,4 (11,9-42,2)	0,08	17,1 (10,8 – 28,0)	26,7 (14,1 – 47,5)	0,07
% de variação da fibra	79,0 (54,2-115,4)	72,1 (45,2-108,9)	106,6 (54,2-201,0)	0,23	66,2 (45,6 – 113,9)	106,6 (67,2 – 221,9)	0,04
Fibra < recomendação n (%)	17 (58,6%)	9 (75,0%)	8 (47,1%)	0,13	12 (66,7%)	5 (45,4%)	0,30
Fibra solúvel (g/dia)	10,8 (7,9-17,2)	11,0 (8,8-16,2)	10,8 (6,7-26,3)	0,37	9,9 (6,1 – 16,5)	16,8 (8,7 - 29)	0,06
Fibra insolúvel (g/dia)	7,6 (5,1-10,4)	7,4 (4,2-9,7)	9,3 (5,1-15,6)	0,28	6,9 (3,6 – 10,0)	9,6 (5,2 – 17,0)	0,06

Variáveis paramétricas apresentadas como média ± desvio padrão. Variáveis não paramétricas apresentadas como mediana (intervalo interquartil). Variáveis qualitativas apresentadas como número absoluto e frequência relativa. DII, doença inflamatória intestinal; DC, doença de Crohn; CU, colite ulcerativa; REM, remissão; ATIV, doença ativa.

Tabela 4: Comparação dos índices de diversidade bacteriana em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com tipo e fase da doença.

Antropometria e composição corporal	DII (n=29)	DC (n=12)	CU (n=17)	P	REM (n=18)	ATIV (n=11)	P
Chao 1	363,78 ± 158,41	358,50 ± 165,87	367,50 ± 158,00	0,88	377,44 ± 161,06	355,42 ± 157,22	0,72
Shannon	3,46 ± 0,52	3,49 ± 0,54	3,43 ± 0,51	0,76	3,47 ± 0,60	3,44 ± 0,47	0,93
Simpson	0,08 ± 0,36	0,10 ± 0,04	0,07 ± 0,03	0,17	0,09 ± 0,05	0,08 ± 0,02	0,55
Bacillota/Bacteroidota	2,00 (1,4-3,3)	2,7 (1,8-5,1)	1,7 (1,3-3,1)	0,11	2,60 (1,3 - 4,2)	1,70 (1,4 - 2,8)	0,41

Variáveis paramétricas apresentadas como média ± desvio padrão. Variáveis não paramétricas apresentadas como mediana (intervalo interquartil). DII, doença inflamatória intestinal; DC, doença de Crohn; CU, colite ulcerativa; REM, remissão; ATIV, doença ativa.

Tabela 5: Comparação da abundância relativa dos filos, gêneros e espécies de interesse em indivíduos com DI, de acordo com tipo e fase da doença.

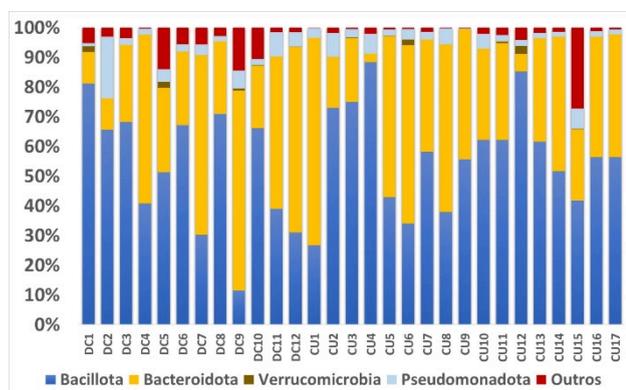
Abundância relativa	DII (n=29)	DC (n=12)	CU (n=17)	P	REM (n=18)	ATIV (n=11)	P
Bacillota	54,9 ± 18,7	51,9 ± 21,2	56,5 ± 17,1	0,48	51,2 ± 19,1	61,0 ± 17,3	0,19
Bacteroidota	36,7 ± 19,2	37,0 ± 21,0	36,4 ± 18,4	0,93	40,7 ± 18,7	30,1 ± 18,9	0,15
Verrucomicrobia	0 (0-0,23)	0,001 (0-0,61)	0 (0-0,23)	0,88	0,006 (0-0,38)	0 (0-0,17)	0,41
<i>Prevotella</i>	2,53 (0,04-18,44)	4,49 (0,02-16,32)	2,53 (0,04-22,19)	1,00	1,04 (0,01-20,38)	2,80 (0,05-10,38)	0,74
<i>Faecalibacterium</i>	10,03 ± 6,8	8,5 ± 7,9	11,1 ± 5,9	0,30	9,9 ± 7,3	10,3 ± 6,2	0,88
<i>Roseburia</i>	1,7 (0,58-4,36)	1,2 (0,39-3,23)	2,6 (0,65-4,64)	0,47	2,14 (0,66-4,59)	1,46 (0,27-4,12)	0,91
<i>Streptococcus</i>	0,05 (0,01-0,30)	0,03 (0,00-0,46)	0,05 (0,02-0,25)	0,53	0,03 (0,01-0,08)	0,25 (0,05-1,00)	0,03
<i>Klebsiella</i>	0,001 (0-0,012)	0 (0-0,003)	0,001 (0-0,055)	0,28	0 (0-0,044)	0,001 (0-0,043)	0,26
<i>E. coli</i>	0,17 (0,9-0,4)	0,16 (0,09-0,50)	0,19 (0,09-0,40)	0,81	0,19 (0,12-0,51)	0,15 (0,08-0,25)	0,44
<i>F. prausnitzii</i>	9,6 ± 6,6	8,4 ± 7,8	10,4 ± 5,8	0,44	9,2 ± 7,1	10,1 ± 6,1	0,72

Variáveis paramétricas apresentadas como média ± desvio padrão. Variáveis não paramétricas apresentadas como mediana (intervalo interquartil). DII, doença inflamatória intestinal; DC, doença de Crohn; CU, colite ulcerativa; REM, remissão; ATIV, doença ativa.

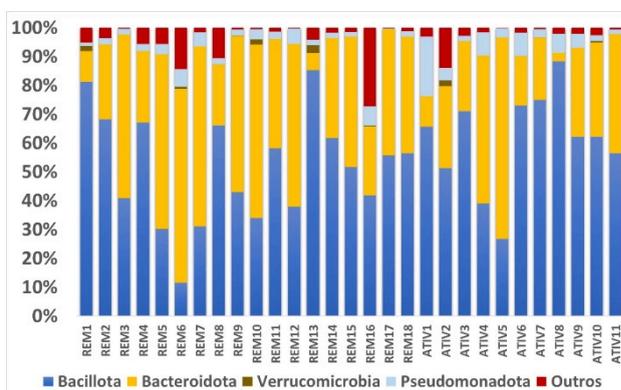
As análises de prevalência no estudo da microbiota bacteriana demonstraram que os filos, gêneros e espécies tinham frequência semelhante entre os grupos comparados. Foi observada predominância dos filos Bacillota (54,9±18,7%) e Bacteroidota (36,7±19,2). O filo Pseudomonadota, foi o terceiro entre os mais predominantes (Tabela 5 e Figura 4).

Considerando os gêneros pesquisados, *Faecalibacterium* (10,03±6,8%) e *Prevotella* (2,53 [0,04-18,44]%) foram os mais predominantes nos indivíduos com DII avaliados, merecendo destaque também o gênero *Roseburia* na amostra total. Maior abundância relativa do gênero *Streptococcus* foi identificada no grupo ATIV em comparação com o grupo REM (0,25 [0,05-1,00] versus 0,03 [0,01-0,08]; p=0,03) (Tabela 5 e Figura 4).

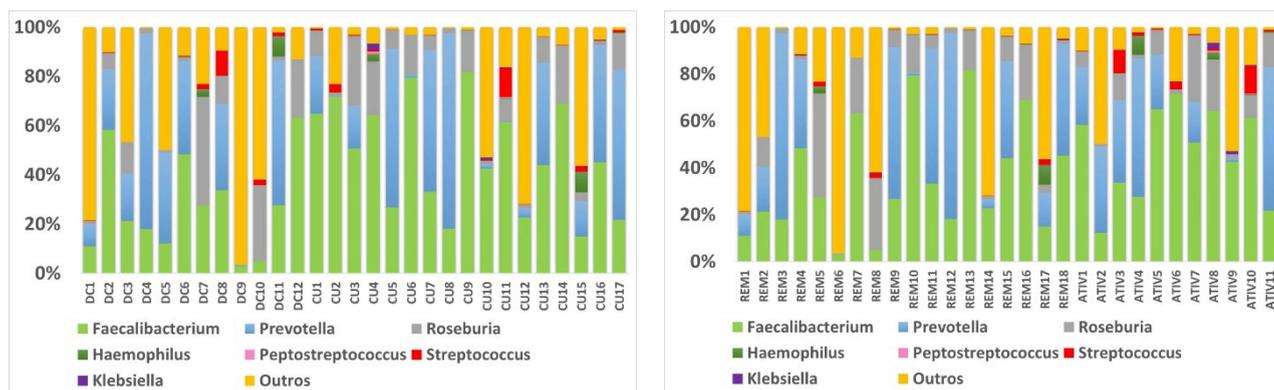
A abundância relativa das espécies pesquisadas não teve diferença entre os grupos. Dentre as espécies detectadas, a *Akkermansia muciniphila* estava presente em 12 (41,4%) dos participantes do estudo, sendo a abundância relativa média desta bactéria na amostra de 0,34±0,7%. Nas comparações entre os grupos, não foi observada diferença significativa quanto à presença desta bactéria. Ela estava presente em 5 (41,7%) dos indivíduos com DC, 7 (58,3%) daqueles com CU (p=0,98); e em 9 (75,0%) indivíduos com doença em remissão e 3 (25%) daqueles com doença ativa (p=0,23) (Dados não mostrados). Outras bactérias de interesse, a *Escherichia coli* e a *Faecalibacterium prausnitzii* estavam presentes em todos os indivíduos avaliados. Sua abundância relativa está apresentada na Tabela 5, não sendo evidenciadas diferença entre os grupos comparados.



2A



2B



2C

2D

Figura 2: Abundância relativa de filó e gêneros em indivíduos com doença inflamatória intestinal, de acordo com o tipo de doença (2A e 2C) e atividade de doença (2B e 2D). DC, doença de Crohn; CU, colite ulcerativa; REM, doença em remissão; ATIV, doença em atividade.

A Tabela 6 mostra os resultados das análises de correlação dos índices de diversidade e da abundância relativa com variáveis clínicas, antropométricas, de composição corporal e consumo alimentar nos indivíduos com DII. A uniformidade da microbiota, representada pelo índice Shannon, se mostrou inversamente associada à adiposidade na parte superior do corpo, avaliada pelo perímetro do pescoço, e com o ângulo de fase (respectivamente, $R=-0,42$, $p=0,02$; $R=-0,56$, $p=0,002$). O índice Simpson, que reflete a riqueza da microbiota, se associou significativamente com as mesmas variáveis, mas de forma direta (respectivamente, $R=0,38$, $p=0,04$; $R=0,52$, $p=0,004$).

A abundância relativa dos filó Bacillota e Bacteroidota também se associou de forma significativa com o ângulo de fase, sendo o primeiro de forma inversa e o segundo de forma direta (respectivamente, $R=-0,52$, $p=0,004$; $R=0,53$, $p=0,003$). Já o gênero *Roseburia*, apresentou correlação direta com a adiposidade central avaliada pelo perímetro da cintura ($R=0,37$; $p=0,04$).

Quando analisadas as correlações com as variáveis do consumo alimentar, o índice Simpson estava diretamente associado à ingestão total de carboidratos em g ($R=0,38$, $p=0,04$). Também foi encontrada correlação inversa entre o índice Chao 1 e o consumo de fibras solúveis ($R=-0,41$; $p=0,03$); e direta do gênero *Roseburia* com a ingestão de fibras de modo geral (total com $R=0,47$ e $p=0,01$; solúveis com $R=0,41$ e $p=0,03$; e insolúveis com $R=0,47$ e $p=0,01$).

Foram testadas também correlações dos índices com a abundância, de modo a inferir sobre uma possível influência de cada filo e gênero na diversidade bacteriana. A razão Bacillota/Bacteroidota se correlacionou diretamente com a riqueza representada

pelo índice Simpson ($R=0,39$; $p=0,04$). A abundância dos filos Bacillota e Bacteroidota teve correlação direta e inversa respectivamente com o índice Shannon, ou seja, com a uniformidade ($R=0,52$ e $p=0,004$; $R=-0,52$ e $p=0,004$). Por fim, o gênero *Prevotella* foi associado diretamente com riqueza analisada pelo índice de Chao 1 ($R=0,44$; $p=0,02$).

Tabela 6 – Correlações dos índices de diversidade e abundância relativa com variáveis clínicas, antropométricas, de composição corporal e consumo alimentar em indivíduos com doença inflamatória intestinal.

	Chao 1		Shannon		Simpson		Razão BB		Bacillota		Bacteroidota		<i>Prevotella</i>		<i>Roseburia</i>	
	R	P	R	P	R	p	R	p	R	P	R	p	R	p	R	p
Idade, anos	0,02	0,93	0,16	0,42	-0,15	0,44	-0,11	0,57	0,11	0,58	0,05	0,78	0,23	0,24	0,23	0,23
Tempo de diagnóstico	0,19	0,33	0,25	0,19	0,26	0,18	-0,01	0,99	0,10	0,62	0,00	0,99	-0,11	0,59	-0,22	0,24
Escore de atividade DC	0,40	0,21	0,11	0,73	0,11	0,73	0,12	0,71	0,18	0,58	-0,33	0,29	0,21	0,51	-0,32	0,31
Escore de atividade CU	-0,07	0,79	0,09	0,73	0,10	0,70	0,37	0,15	0,38	0,14	-0,27	0,29	-0,31	0,23	-0,35	0,47
IMC, kg/m ²	-0,04	0,82	-0,15	0,44	0,18	0,36	0,20	0,31	0,15	0,43	-0,13	0,52	0,29	0,13	0,21	0,28
Cintura, cm	-0,04	0,84	-0,17	0,37	0,22	0,24	-0,06	0,75	0,12	0,50	-0,07	0,72	0,27	0,17	0,37	0,04
Pescoço, cm	-0,15	0,44	-0,42	0,02	0,38	0,04	-0,00	0,99	-0,13	0,50	0,19	0,34	0,28	0,15	0,31	0,11
MG, kg	-0,04	0,84	-0,13	0,36	0,21	0,27	0,16	0,40	0,17	0,39	-0,12	0,55	0,19	0,33	0,26	0,17
MM, kg	-0,08	0,69	-0,31	0,10	-0,29	0,12	0,13	0,52	-0,04	0,83	0,03	0,89	0,37	0,05	0,16	0,42
Ângulo de fase	-0,19	0,33	-0,56	0,002	0,52	0,004	-0,34	0,08	-0,52	0,004	0,53	0,003	0,14	0,46	-0,03	0,88
Energia, kcal	-0,15	0,43	-0,19	0,31	0,23	0,23	0,16	0,42	0,04	0,86	-0,00	0,99	-0,23	0,24	0,19	0,32
Energia, kcal/kg	-0,04	0,86	0,06	0,74	-0,05	0,81	-0,03	0,88	-0,02	0,93	0,02	0,90	-0,36	0,06	0,03	0,87
Proteínas, g	-0,13	0,50	-0,17	0,38	0,14	0,48	-0,01	0,95	-0,06	0,76	0,07	0,72	-0,11	0,58	-0,02	0,93
Proteínas, g/kg	-0,09	0,64	0,03	0,90	0,03	0,88	-0,12	0,54	-0,08	0,67	0,08	0,67	-0,20	0,31	-0,08	0,67
Carboidratos, g	-0,28	0,15	-0,30	0,12	0,38	0,04	0,34	0,08	0,09	0,63	-0,05	0,80	-0,29	0,12	0,34	0,07
Lipídios, g	0,02	0,91	-0,02	0,90	0,03	0,89	-0,05	0,82	-0,00	0,98	0,04	0,83	-0,26	0,59	0,09	0,63
Fibras totais, g	-0,36	0,05	-0,30	0,11	0,30	0,12	-0,10	0,61	0,09	0,63	-0,04	0,85	-0,29	0,13	0,47	0,01
Fibras solúveis, g	-0,41	0,03	-0,28	0,14	0,27	0,15	-0,03	0,88	0,13	0,49	-0,08	0,68	-0,30	0,11	0,41	0,03
Fibras insolúveis, g	-0,35	0,06	-0,35	0,06	0,33	0,08	-0,12	0,54	0,05	0,81	0,01	0,97	-0,27	0,15	0,47	0,01
Chao 1	-	-	-	-	-	-	-	-	0,33	0,08	-0,29	0,13	0,44	0,02	-0,25	0,19
Shannon	-	-	-	-	-	-	-	-	0,52	0,004	-0,52	0,004	0,05	0,79	-0,30	0,12
Simpson	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,35	0,06	0,34	0,08	-0,01	0,95	0,29	0,14
Razão BB	-0,16	0,41	-0,18	0,35	0,39	0,04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

DC, doença de Crohn; CU, colite ulcerativa; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; MM, massa muscular; Razão BB, razão Bacillota/Bacteroidota.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a microbiota fecal de 29 indivíduos com DII atendidos num ambulatório especializado do Sistema Único de Saúde (SUS) no Rio de Janeiro, foi caracterizada por meio de sequenciamento do gene 16S rRNA. As comparações entre grupos criados de acordo com tipos (DC e CU) e fases da DII (REM e ATIV) evidenciou semelhança de forma geral.

O excesso de gordura corporal foi uma característica marcante da amostra, confirmando o sobrepeso e a obesidade como os distúrbios nutricionais mais frequentes neste grupo na atualidade. A adiposidade aumentada nos indivíduos com DII pode ser ainda mais prejudicial que na população em geral, já que a atividade inflamatória das células adiposas somada à inflamação característica da doença, pode ter impacto negativo na evolução da doença, aumentando o risco de complicações e agravamento da doença (BARROSO et al., 2018).

A prevalência de excesso de peso observada no presente estudo acompanha aquela vista em estudos prévios realizados em diferentes regiões geográficas, que varia entre 20 e 40% na DII (FLORES et al., 2015; SINGH et al., 2017; LOMER et al. 2019). Neste grupo, este cenário pode ser resultado de diversos fatores, incluindo o estilo de vida sedentário, o uso de determinados medicamentos, a disbiose intestinal e o melhor gerenciamento da doença nos últimos anos (ALVARADO-ESQUIVEL et al., 2017; GOWER-RSHPUN et al., 2019; FRITSCH et al., 2020). A prática de atividade física não foi avaliada nesta amostra, mas de maneira geral pessoas com DII apresentam uma redução das atividades de vida diária por conta das manifestações clínicas da doença (WERKSTETTER et al., 2012). Os corticosteróides, que podem ter impacto no ganho ponderal e na distribuição de gordura corporal (FORD et al., 2011), eram utilizados por um percentual reduzido de participantes, sendo, portanto, pouco provável que sejam os principais determinantes da elevada prevalência de excesso de peso. A adiposidade aumenta na parte superior e central do corpo, avaliada pelos perímetros do pescoço e da cintura, se correlacionou significativamente com a uniformidade e riqueza da microbiota, e também com a abundância relativa do gênero *Roseburia*. Esses achados evidenciam uma relação entre microbiota e adiposidade nesta amostra e são consistentes com a hipótese de que a obesidade pode estar associada à disbiose intestinal (WALTERNS, XU & KNIGHT, 2016).

Os participantes avaliados são regularmente acompanhados por equipe multiprofissional em ambulatório especializado de referência do SUS para tratamento da DII, tendo acesso à medicação prescrita e exames para monitoramento da doença, com poucas

exceções. É possível que o tratamento adequado contribua para a baixa prevalência de indivíduos com baixo peso observada. Dessa forma, as pessoas com DII se encontram expostas aos mesmos fatores de risco para excesso de peso que a população em geral, sendo a alimentação um desses fatores (NARULA et al., 2021). O número de consultas na Nutrição foi baixo, e o tempo de acompanhamento nutricional foi bem inferior ao tempo de acompanhamento médico. Isso também pode explicar a alta prevalência de sobrepeso/obesidade.

Uma análise qualitativa de marcadores dietéticos de alimentação saudável e não saudável nesta amostra poderia constituir foco de estudos futuros. Um único participante com baixo peso foi encontrado, sendo ele diagnosticado com DC na fase ativa. O acometimento transmural da mucosa do trato gastrointestinal e do intestino delgado resultam em risco aumentado de desnutrição neste grupo (NGUYEN, MUNSELL & HARRIS, 2008).

O ângulo de fase, medido através da bioimpedância elétrica, é um indicador da distribuição de fluidos nos tecidos corporais, da capacidade elétrica do corpo humano, da massa celular e da integridade das membranas celulares (RINALDI et al., 2019). Portanto, ele pode ser considerado um biomarcador do estado nutricional, assim como um parâmetro útil para monitorar progressão de doenças (AMARAL et al., 2018). Não existe ponto de corte definido para ele, mas o valor observado em nosso estudo (6,0), se aproxima de valores encontrados anteriormente na DII, DC e CU (5,41, 5,40 e 5,50, respectivamente) (MENTELLA et al., 2019), tendo sido descritos valores de ângulo de fase em indivíduos com DC menores que de grupo controle (5,6 e 5,2 *versus* 6,7 e 6,4, para homens e mulheres, respectivamente) (EMERENZIANI et al., 2017). A presença de inflamação, estado de subnutrição e inatividade física prolongada podem afetar negativamente as propriedades elétricas dos tecidos, levando a uma diminuição dos valores do ângulo de fase, especialmente quando comparados com os valores de indivíduos saudáveis (LUKASKI et al., 2017). Analisando os valores absolutos mencionados, o ângulo de fase na amostra do presente estudo parece um pouco maior que aqueles observados em outros indivíduos com DII, provavelmente devido à reduzida frequência de baixo peso, menor presença de indivíduos com doença ativa e ausência de participantes com atividade grave da doença.

O ângulo de fase se correlacionou inversamente com o índice de Shannon (relacionado à uniformidade de espécies bacterianas), e diretamente com o índice de Simpson (relacionado à riqueza de espécies). Também foram observadas correlações dessa variável com o filo Bacillota, de maneira inversa, e direta com o filo Bacteroidota. Esses resultados sugerem que

o ângulo de fase pode estar relacionado com a diversidade bacteriana intestinal e com a abundância relativa dos diferentes filos presentes na microbiota.

A dieta pode afetar a qualidade de vida das pessoas com DII, na medida em que contribui para o controle dos sintomas da doença, podendo inclusive desencadeá-los (FLETCHER *et al.*, 2006; JAMIESON *et al.*, 2007). A avaliação do consumo alimentar, como fator ambiental potencialmente modificável, desempenha importante papel na prevenção e tratamento da DII (CAVALCANTE, *et al.*; 2020), e no presente estudo permitiu a identificação de inadequações na ingestão calórica e de macronutrientes. A elevada frequência de participantes com consumo energético menor que o recomendado em princípio parece não fazer sentido, frente à elevada frequência de excesso de peso observada. Entretanto, vale ressaltar que essas necessidades foram estimadas com base em diretrizes para o tratamento nutricional da DII (BISCHOFF *et al.*, 2020). Todavia, é provável que haja uma grande variabilidade nas necessidades energéticas de pessoas com DII, considerando os diversos aspectos relacionados à apresentação clínica da doença. Ademais, a equivocada e ampla popularização de dietas altamente restritas para o tratamento da DII e a exclusão de uma série de alimentos que os indivíduos acreditam que possam piorar os sintomas (LEE, 2015) contribui para a redução da ingestão alimentar, principalmente na doença ativa. Todos esses fatores podem ter contribuído para os resultados encontrados em relação ao consumo de energia, carboidratos e proteínas, apesar da ausência de diferença significativa entre os grupos REM e ATIV. Padrão semelhante de ingestão de energia e macronutrientes associado a baixo consumo de fibras em amostra reduzida de indivíduos com DII com alta prevalência de excesso de peso foi observado anteriormente em estudo realizado na Islândia (VIDARSDOTTIR *et al.*, 2015). Ao tentar modificar seus hábitos alimentares muitos indivíduos podem excluir alimentos potencialmente benéficos e substituir por alimentos ultraprocessados (SCHREINER, 2019), o que pode explicar o desbalanço no consumo de lipídios e fibras. O percentual relevante de participantes com consumo de lipídio maior que a recomendação pode ser resultante dessas modificações. Já o maior consumo percentual de lipídios no grupo REM em comparação com o ATIV ($31,6 \pm 6,4$ versus $25,6 \pm 6,3\%$; $p=0,02$), pode estar relacionado a uma menor presença de sintomas nessa fase, resultando em maior liberdade para se alimentar nos indivíduos em remissão.

O consumo de fibras totais na presente amostra foi baixo e pareceu ser maior nos grupos CU ($24,4 [11,9-42,2]$ versus DC $18,7 [13,0-26,9]$ g; $p=0,08$) e ATIV ($26,7 [14,1-47,5]$ versus REM $17,1 [10,8-28,0]$ g; $p=0,07$), apesar da ausência de significância estatística. Confirmando esta tendência, na comparação em relação à atividade de doença, o percentual

de variação do consumo de fibras em relação ao recomendado se mostrou significativamente maior no grupo ATIV que no REM (106,6 [67,2–221,9] *versus* 66,2 [45,6–113,9]; $p=0,04$). Estes resultados podem inicialmente parecer paradoxais, já que uma intervenção nutricional comum na fase ativa da DII é a restrição do consumo de fibras. Entretanto, uma análise mais atenta permitiu identificar que os indivíduos no grupo ATIV apresentam consumo de fibras mais próximo à recomendação, enquanto aqueles no grupo REM ingerem menos fibras do que o recomendado. É possível que devido à presença de sintomas como alteração do hábito intestinal, dor abdominal e astenia na fase ativa, os indivíduos possam optar pelo consumo prioritário de alimentos *in natura* e minimamente processados, resultando em maior aporte de fibras. Com a redução dos sintomas, o outro grupo em remissão pode ter retomado uma alimentação mais rica em ultraprocessados, característica da população em geral e pobre em fibras totais.

As fibras dietéticas são polímeros de carboidratos não hidrolisados por enzimas endógenas no intestino, e são fermentadas pelas bactérias resultando na produção de AGCC, que têm potencial de reduzir a inflamação intestinal e contribuir para a reversão da disbiose, comum em pessoas com DII (ANDERSEN et al., 2018). Também são capazes de diminuir o pH intestinal, evitando o crescimento de bactérias patogênicas, como por exemplo, cepas de *E. coli* e Enterobacteriaceae (GEARRY, et al., 2016).

É possível observar ainda que os participantes com doença ativa parecem priorizar o consumo de fibras solúveis em detrimento das insolúveis, e nos participantes em remissão a diferença entre as quantidades consumidas dos dois tipos de fibras é aparentemente menor. A fibra é capaz de acelerar ou retardar o processo de digestão ao longo do trato gastrointestinal. Fibras do tipo insolúveis, são fermentadas principalmente no cólon, aumentando o volume das fezes, e conseqüentemente, diminuindo o tempo de trânsito intestinal e o tempo de contato de compostos tóxicos com a parede intestinal (BERNAUD & RODRIGUES 2013). Sendo a diarreia classicamente descrita na fase ativa de doença, é possível que alimentos ricos em fibras insolúveis não sejam bem tolerados, sendo uma possível explicação para o maior consumo de fibras solúveis no grupo ATIV.

Fibras solúveis, por sua vez, devido à capacidade de absorver água, formam géis e retardam o trânsito intestinal (BERNAUD & RODRIGUES 2013). O índice Chao 1, que representa a riqueza da microbiota, foi inversamente associado à ingestão de fibras solúveis. A riqueza de uma comunidade bacteriana é caracterizada pelo número de espécies presentes, sendo considerada uma característica positiva da microbiota (CHAO, 1987). Desta forma, é de se esperar que quanto maior a ingestão de fibras solúveis, capazes de serem fermentadas

pela microbiota do cólon, maior seja a riqueza desta microbiota. Porém, os achados do presente estudo identificaram correlação inversa. E, além desta ter sido uma correlação de moderada a fraca, aparentemente na presente amostra os indivíduos com maior consumo de fibras eram aqueles com doença ativa, relacionada a alterações na microbiota de maneira geral (LO PRESTI et al., 2019), o que poderia explicar este resultado. Vale destacar que o teste de correlação não permite inferências sobre uma relação causa-efeito, justificando a realização de novos estudos.

A relação entre fibras e microbiota no presente estudo também aparece na correlação direta do gênero *Roseburia* com a ingestão total de fibras, incluindo solúveis e insolúveis. O gênero *Roseburia* é caracterizado por produzir AGCC, sendo mais um com potencial anti-inflamatório. O incremento na produção de AGCC, como resultado da fermentação, resulta na diminuição do pH intracelular e colônico, tornando o meio mais ácido desfavorável para a proliferação de organismos patogênicos. Uma espécie deste gênero, *Roseburia hominis*, apresentou valores mais reduzidos em indivíduos com CU na fase ativa em comparação com indivíduos saudáveis. Portanto, o gênero *Roseburia* é benéfico para o trato intestinal, e sua redução pode indicar disbiose nesse ambiente, contribuindo para a sustentação (BERNAUD & RODRIGUES 2013).

Além da riqueza, a uniformidade da comunidade bacteriana, relacionada à forma como as espécies se distribuem, também caracteriza a diversidade da microbiota intestinal (MAGURRAN et al., 2013). Isso significa que a diversidade reflete a quantidade de espécies de microorganismos diferentes que habitam o intestino e a uniformidade com que se apresentam. Uma microbiota intestinal rica em espécies é mais eficaz contra influências ambientais, evitando instabilidade do ecossistema e indução à inflamação intestinal. Sendo assim, índices de diversidade baixos são considerados marcadores de disbiose intestinal (GONG et al., 2016; VALDES et al., 2018).

Os índices Shannon e Chao 1 apresentados no presente estudo são os mais utilizados em análises de biodiversidade de amostras fecais na DII (LO PRESTI et al., 2019). Todavia, não existem pontos de corte estabelecidos desses índices para definição de disbiose. Estudos realizados com participantes brasileiros são escassos. Estudo transversal realizado em Campinas (SP) com 18 indivíduos com DC tinham menores valores do índice Shannon (1,8 à 4,6) em comparação com controles saudáveis (MAGRO et al., 2019). O mesmo resultado foi relatado por CRUZ-LEBRÓN e colaboradores (2020), que também encontraram redução de

diversidade a partir dos índices de Chao 1 e Simpson, ao comparar participantes com DII com indivíduos saudáveis.

Um estudo italiano que também analisou a microbiota fecal observou menor diversidade bacteriana em indivíduos com DII (n=38) em comparação com controles saudáveis (n=47). Este estudo encontrou valores médios do índice Shannon de 4,06 no grupo de indivíduos com DII e 5,14 nos controles; e do Chao 1 de 244,56 na DII e 365,05 nos controles (LO PRESTI et al., 2019). Essa redução na diversidade bacteriana na DII também foi observada em diversos outros estudos ao redor do mundo (WILLING et al., 2010; SHA et al. 2012; TONG et al, 2013; MATSUOKA e KANAI, 2015; ALTOMARE et al., 2019). No presente estudo, o valor do índice de diversidade encontrado para Shannon (3,46) era menor do que a literatura apresenta. Entretanto, para Chao 1 (363,78) o valor foi similar ao do grupo controle, podendo ser devido ao fato de que a amostra tem predominância de participantes em remissão, e mesmo com doença ativa, ela pode ser classificada como leve ou moderada.

O índice Simpson apresenta variação de 0 a 1 e quanto mais próximo de 0 menor a riqueza e consequentemente a diversidade bacteriana (HE; HU, 2017). Desta forma os valores baixíssimos deste índice na amostra total e em nos 4 grupos reforçam a redução da diversidade na DII, independentemente do tipo e fase da doença.

A razão Bacillota/Bacteroidota é construída a partir dos dois filos mais predominantes na microbiota intestinal humana, sendo amplamente aceita como uma influência importante na manutenção da homeostase intestinal (STOJANOV; BERLEC & STRUKELJ, 2020). Ambos os filos, englobam espécies produtoras de AGCC, representados por acetato, propionato e butirato, que afetam positivamente o pH do cólon e são importantes fontes de energia para colonócitos (LOPETUSO et al., 2016; LANE, ZISMAN & SUSKIND, 2017; NISHIDA et al., 2018). Quando eles se encontram em equilíbrio, esta razão resulta no valor 1, e se relacionam fortemente com a homeostase intestinal. Ou seja, seu aumento ou diminuição reflete uma microbiota em disbiose (STOJANOV; BERLEC; ŠTRUKELJ, 2020). Nos participantes aqui avaliados, o cálculo desta razão resultou em valores próximos de 2, representando desequilíbrio entre os filos, com predominância de Bacillota. Este filo é composto principalmente por microorganismos cuja composição das pareces celulares contribui para o equilíbrio da resposta imunológica do hospedeiro. No entanto, nele são encontradas bactérias com características diversas (filogeneticamente, fenotipicamente, quimiotaxonomicamente e patogenicamente) (SEONG et al., 2018).

Dentro do filo Bacillota, é comumente descrita na DII a redução da espécie *Faecalibacterium prausnitzii*. Ela é uma importante bactéria para a saúde intestinal, por ser

produtora de AGCC e de mucina, além de exercer efeito imunomodulador secretando substâncias que controlam processo inflamatório, inibindo a produção de fator nuclear kappa B e interleucina-8 (MATSUOKA E KANAI, 2015; LOPETUSO et al., 2016; LANE, ZISMAN & SUSKIND, 2017). Na amostra de indivíduos estudada, a abundância relativa desta bactéria foi semelhante entre os grupos ($8,4\pm 7,8$ e $10,4\pm 5,8$, na DC e CU; e $9,2\pm 7,1$ e $10,1\pm 6,1$ na REM e ATIV, respectivamente).

Outro filo que se destacou entre aqueles mais predominantes na amostra (Figuras 2A e 2B) foi o Pseudomonadota, cuja abundância relativa maior na DII em comparação com indivíduos saudáveis foi descrita anteriormente em brasileiros com DII (MAGRO et al., 2019; CRUZ-LEBRÓN et al., 2020). A espécie *Escherichia coli*, biomarcador de interesse na DII, faz parte deste filo. Essa bactéria pode causar lesões na mucosa do cólon, aumentando sua permeabilidade e a captação de macromoléculas. Níveis semelhantes de *E. coli* com essas características foram observados em amostras de mucosa intestinal de pessoas com DII e controles saudáveis (TROEGER et al., 2007). No entanto, em outro estudo, participantes com CU ativa apresentaram níveis 10 vezes mais elevados da enzima responsável pela lesão da mucosa, sugerindo sua participação nos danos observados na barreira epitelial na doença ativa (BUCKER et al., 2014). Outros estudos *in vitro* sugeriram a participação deste patógeno no processo inflamatório (BARNICH E DARFEUILLE-MICHAUD, 2007; GLASSER et al., 2001).

A presença consistente de *E. coli* foi observada não só em indivíduos com CU (tanto em remissão como na doença ativa), mas também na DC, com maior abundância relativa em comparação com controles saudáveis (SHA et al., 2012; MACHIELS et al., 2014). Nossa amostra apresentou semelhança entre os grupos de interesse avaliados no tocante à abundância relativa de *E. coli*.

O filo Verrucomicrobia, com abundância relativa extremamente baixa na amostra total e em todos os grupos analisados, já foi descrito anteriormente como reduzido em indivíduos com DII em comparação com controles saudáveis (LO PRESTI et al., 2019). Pertence a esse filo bactéria considerada importante biomarcador na DII, a *Akkermansia muciniphila*, que exerce efeitos benéficos à saúde do hospedeiro, e é negativamente relacionada com a DII, sendo sua redução associada com maiores danos epiteliais e maior expressão de citocinas pro-inflamatórias, sugerindo que essa espécie tenha um efeito protetor, quando encontrada em maiores quantidades (OTTMAN et al., 2017; DERRIEN et al., 2017; PNG et al., 2010). Estudos observaram redução de *A. muciniphila* na microbiota fecal de indivíduos com DII,

em comparação ao grupo controle, composto por indivíduos saudáveis (BAJER et al., 2017; CAESAR et al. 2015).

Também já foi relatado anteriormente que a ingestão de ácidos graxos insaturados é favorável ao desenvolvimento de *A. muciniphila* (KRIS-ETHERTON, 2002; FAVA et al., 2013).

O gênero *Streptococcus* que neste estudo se mostrou significativamente mais abundante nos participantes com doença ativa (0,25 [0,05-1,00] versus 0,03 [0,01-0,08]; $p=0,03$), já teve abundância superior na DII em comparação com saudáveis em estudo prévio (FORBES et al. 2008). Ele é composto por importantes patógenos, muitos dos quais fazem parte da microbiota humana ou animal. Pelo menos 100 espécies deste gênero têm grave impacto na saúde humana, como por exemplo relação com o câncer colorretal (YANG et al., 2021), evidenciando sua importância para a saúde intestinal e explicando sua maior abundância no grupo ATIV.

Considerando a escassez de estudos brasileiros avaliando a composição da microbiota na DII, mesmo com limitações relacionadas à ausência de grupo controle e do tamanho da amostra, o presente estudo pode contribuir para preencher parte dessa lacuna no entendimento dos aspectos qualitativos da composição da microbiota na DII. É sabido que fatores ambientais e genéticos influenciam no desenvolvimento e progressão da DII (DICULESCU et al., 2016), reforçando a importância dos dados aqui apresentados.

O conjunto de variáveis avaliadas no presente estudo que abordou aspectos relacionados ao tipo e atividade de doença, ao estado nutricional e consumo alimentar, juntamente com o perfil da microbiota fecal, constituem outro ponto forte a ser destacado. Entretanto, o desenho observacional apenas permite que sejam feitas inferências acerca da relação entre esses aspectos, indicando a necessidade de outros estudos na população brasileira que possam contribuir para a caracterização da microbiota e permitir conclusões acerca de quais parâmetros atuam como causa e quais constituem consequências da DII e suas manifestações clínicas.

CONCLUSÃO

O presente estudo observou aspectos relacionados à disbiose intestinal numa amostra de indivíduos com DII com elevada prevalência de excesso de peso e consumo reduzido de fibras, sendo a adiposidade corporal e a ingestão de fibras associadas à diversidade bacteriana.

REFERÊNCIAS DO ARTIGO

- ALTOMARE, A. et al. Gut mucosal-associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than faecal microbiota. **Digestive and Liver Disease**, v. 51, n. 5, p. 648–656, maio 2019.
- AMARAL T.C., DE OLIVEIRA K.C.C., de Carvalho Padilha P., Peres W.A.F. Phase angle assessment in critically ill cancer patients: Relationship with the nutritional status, prognostic factors and death. **J. Crit. Care**. 2018;44:430–435. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.01.006
- ANDAM CP, HANAGE WP. Mechanisms of genome evolution of Streptococcus. **Infect Genet Evol**. 2015 Jul;33:334-42. doi: 10.1016/j.meegid.2014.11.007. Epub 2014 Nov 13.
- Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P., Li Y., Xia Y., Xie H., Zhong H., et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. **Cell Host Microbe**. 2015;17:690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
- BARROSO, T. Patients with inflammatory bowel disease have higher abdominal adiposity and less skeletal mass than healthy controls. **Annals of Gastroenterology**, 201
- BERNAUD & RODRIGUES Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. **Arq Endocrinol Metab** 57 (6) Ago 2013
- BEST, W. R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**, v. 70, n. 3, p. 439–444, mar. 1976.
- BILSKI, J. et al. Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, p. 780, 26 nov. 2019.
- BISCHOFF, S. C. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, v. 39, n. 3, p. 632–653, mar. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. p. 22-23.
- BUCKER R, SCHULZ E, GUNZEL D, et al. Alpha-Haemolysin of Escherichia coli in IBD: a potentiator of inflammatory activity in the colon. **Gut**. [published online ahead of print February 17, 2014]. doi: 10.1136/gutjnl2013-306099.
- CAESAR, R. et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. **Cell Metabolism**, v. 22, p. 658–68, 2015.
- CAVALCANTE, R. M. S. et al. Inflammatory Bowel Diseases and diet: an integrative review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 10, p. 1449–1454, out. 2020.
- CHAO, A. Estimating the Population Size for Capture-Recapture Data with Unequal Catchability. **Biometrics**, v. 43, n. 4, p. 783, dez. 1987.
- COLE, J. N. et al. Human pathogenic streptococcal proteomics and vaccine development. *Proteomics Clinical Applications*, v. 2, n. 3, p. 387–410, 2008.
- DICULESCU, M.; MANUC, T.-E.; MANUC, M. Recent insights into the molecular pathogenesis of Crohn's disease: a review of emerging therapeutic targets. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, p. 59, mar. 2016.
- EMERENZIANI, S. et al. Nutritional status and bioelectrical phase angle assessment in adult Crohn disease patients receiving anti-TNF α therapy. **Digestive and Liver Disease**, v. 49, n. 5, p. 495-499, 2017.
- FALONY, G. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. **Science**, v. 352, n. 6285, p. 560–564, 29 abr. 2016.

- FAVA, F. et al. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome "at-risk" population. **International Journal of Obesity**, v. 37, p. 216–23, 2013.
- FLORES, A. et al. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 60, n. 8, p. 2436–2445, ago. 2015
- FLORES A, BURSTEIN E, CIPHER DJ, FEAGINS LA. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2436-2445.
- FORD, A. C. et al. Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 106, n. 4, p. 590–599, abr. 2011.
- FRITSCH, J. et al. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n. 6, p. 1189- 1199.e30, jun. 2021.
- GONG, D. et al. Involvement of Reduced Microbial Diversity in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2016, p. 1–7, 2016.
- HARPER, J. W.; ZISMAN, T. L. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 35, p. 7868, 2016.
- HE, F.; HU, X.-S. Hubbell's fundamental biodiversity parameter and the Simpson diversity index. **Ecology Letters**, v. 8, n. 4, p. 363-369, Apr. 2005.
- MAKAMP, K. J. et al. Self-Management Through Social Support Among Emerging Adults With Inflammatory Bowel Disease. **Nursing Research**, v. 68, n. 4, p. 285–295, jul. 2020.
- KAPLAN, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2015. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 12, p. 720–727, dez. 2015.
- KHAN, I. et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. **Pathogens**, v. 8, n. 3, p. 126, 13 ago. 2019.
- KHAN, M. R; ADAK, A. An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 3, p. 473–493, fev. 2019.
- KIM, D. H.; CHEON, J. H. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. **Immune Network**, v. 17, n. 1, p. 25–40, fev. 2017.
- KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1489–1499, maio 2014.
- KRIS-ETHERTON, P. M. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. **Circulation**. 2002;106:2747–57
- FAVA, F. et al. Gut microbiota-host interactions: key to metabolism in health and disease. **Gut**, v. 62, p. 1595–1609, 2013.
- VLACHAVA, M. et al. Nutritional Recommendations for Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. **Nutrients**, v. 6, n. 12, p. 5317–5335, dez. 2014.
- Lannes-Costa PS, de Oliveira JSS, da Silva Santos G, Nagao PE. A current review of pathogenicity determinants of *Streptococcus* sp. **J Appl Microbiol**. 2021;131(4):1600-1620.

- LEE, D.; ALBENBERG, L.; COMPHER, C.; BALDASSANO, R.; PICCOLI, D.; LEWIS, J.; WU, G. Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**. V. 148, n.6, p.1087–1106. 2015
- LI, J. et al. Functional Impacts of the Intestinal Microbiome in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease; **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 1, p. 139–153, jan. 2015
- LO PRESTI, A. et al. Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1655, 17 jul. 2019.
- LOMER, M. C. E. et al. A multicentre Study of Nutrition Risk Assessment in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease Attending Outpatient Clinics. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 1, p. 18–23, 2019
- MAGURRAN, A. E. Measuring Biological Diversity. [S.l.: s.n.], [2011?].
- MALIK, T. A. Inflammatory Bowel Disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 95, n. 6, p. 1105–1122, 2015.
- MARANHÃO, D. D. A. et al. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **Santa Casa de São Paulo**, n. 9, vol. 103, 2015.
- MENTELLA, M. C. et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 944, 2020
- MENTELLA, M. C. et al. The Association of Disease Activity, BMI and Phase Angle with Vitamin D Deficiency in Patients with IBD. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2583, 2019.
- NARULA, N. et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. **BMJ**, v. 374, p. n1554, 2021.
- NGUYEN, G. C. et al. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 14, n. 8, p. 1105–1111, 2008
- NIC SUIBHNE T, RAFTERY TC, MCMAHON O, WALSH C, O'MORAIN C, O'SULLIVAN M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. **J Crohns Colitis**. 2013;7(8):e241-e248
- PEYRIN-BIROULET, L. et al. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 2, p. 289–297, 2010.QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. (2019). The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Current Opinion in Gastroenterology*, 35(4), 259–264.
- RINALDI S., GILLILAND J., O'CONNOR C., CHESWORTH B., MADILL J. (2019). Is phase angle an appropriate indicator of malnutrition in different disease states? A systematic review. *Clin. Nutr. ESPEN*, 29, 1–14. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.10.010
- ROCHA, R.; SANTANA, G.; ALMEIDA, N.; et al. (2022). Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, 23(7), 3464.
- SCHREINER, P.; GRUEBER, M.; STUDERUS, D.; VAVRICKA, S.; TILG, H.; SICHIERI, R.; EVERHART, JE. (1998). Validity of a Brazilian frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutr Res**. 8, 1649-1659.

- SEMINERIO, J. L. et al. (2015). Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease: **Inflammatory Bowel Diseases**, 21(12), 2857–2863.
- SEMINERIO JL, KOUTROUBAKIS IE, RAMOS-RIVERS C, HASHASH JG, DUDEKULA A, REGUEIRO M, et al. Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**. 2015;21(12):2857-2863.
- SHEEHAN, D.; SHANAHAN, F. (2017). The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, 46(1), 143–154
- SICHERI, R.; EVERHART, J. E. (1998). Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, 18(10), 1649–1659
- SINGH, R. K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 1, p. 73, dez. 2017.
- TROEGER, H. et al. Escherichia coli alpha-haemolysin induces focal leaks in colonic epithelium: a novel mechanism of bacterial translocation. **Cell Microbiol**. 2007;9:2530–2540.
- URBANO, A. P. S. et al. Nutritional intake according to injury extent in ulcerative colitis patients. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 26, n. 5, p. 445–451, out. 2013.
- URWIN, H. J. et al. Effect of salmon consumption during pregnancy on maternal and infant faecal microbiota, secretory IgA and calprotectin. **Br J Nutr**. 2014;111:773–84.
- VALDES, A. M. et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. **BMJ**, p. k2179, 13 jun. 2018
- VIDARSDOTTIR, J. B. et al. A cross-sectional study on nutrient intake and -status in inflammatory bowel disease patients. **Nutrition Journal**, v. 15, n. 1, p. 61, 8 jun. 2016.
- WALTERS, W. A. et al. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. **FEBS Lett**. 2014 Nov 17;588(22):4223-33. doi: 10.1016/j.febslet.2014.09.039.
- WERKSTETTER, K. J. et al. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 6, n. 6, p. 665–673, jul. 2012.
- YANG, Y. et al. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. **Nat Commun**. 2021;12(1):6757. Published 2021 Nov 19. doi:10.1038/s41467-021-27112-y.
- ZALTMAN, C. et al. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 2, p. 208–223, 14 jan. 2021.

6. PRODUTO TÉCNICO DO ESTUDO OBSERVACIONAL DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

6.1. Métodos

Foi conduzida uma pesquisa de desenvolvimento tecnológico de produto técnico constituído como protocolo para suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos para indivíduos adultos com DII.

6.1.1 Revisão da literatura

Para construção de corpo de evidências científicas que embasariam o conteúdo do protocolo, foi conduzida busca de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas avaliando o efeito de prebióticos, probióticos e simbióticos em pessoas com DII publicados nos últimos 5 anos, nas bases de dados *Pubmed*, *Cochrane*, *Web of Science*, *Lilacs*. As seguintes palavras-chave foram utilizadas nas buscas:

- Pubmed e Web of Science: probiotic OR prebiotic OR synbiotic AND “ulcerative colitis” OR “crohn disease” OR “inflammatory bowel disease”;
- Cochrane: (“intestinal diseases” OR “intestinal disease” OR “inflammatory bowel disease” OR “inflammatory bowel diseases/therapy” OR “colitis, ulcerative” OR “crohn disease”);
- Lilacs: probiotic OR prebiotic OR synbiotic AND “ulcerative colitis” OR crohn OR “inflammatory bowel disease”.

Os artigos gerados por essas buscas foram submetidos a uma primeira triagem pela leitura de títulos e resumos, sendo utilizado o software *Rayyan*[®] (Qatar Computing Research Institute, Catar, Doha) para esta análise, realizada por 2 revisores independente. Foi realizada uma segunda triagem pelos mesmos revisores com base em leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados. Divergências entre os revisores foram dirimidas por um supervisor. Ambas as triagens respeitaram os critérios de elegibilidade previamente definidos. Foram adotados como critérios de inclusão: ensaio clínico ou revisão sistemática, estudos em humanos, estudos em adultos e idosos, estudos analisando o efeito de prebióticos, probióticos e/ou simbióticos na DII. Já os fatores de exclusão foram: estudos com alimentos fermentados (Kefir, kombucha), estudos que não analisassem prebióticos, probióticos ou simbióticos na DII, doença de Crohn ou colite ulcerativa. Duplicatas também foram eliminadas no software *Rayyan*.

Além dos estudos encontrados na busca, foram incluídos como evidências científicas diretrizes e consensos para o tratamento da DII, a saber: diretriz da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo para Nutrição Clínica na DII (BISCHOFF et al., 2020), as diretrizes do Grupo de Estudos da DII no Brasil (GEDIIB) para tratamento da DC (GEDIIB, 2018) e da CU (GEDIIB, 2019), e as diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia (LAMB et al., 2019).

Os dados de interesse a seguir foram extraídos dos artigos e diretrizes selecionados, e tabulados em uma planilha no Excel® (Microsoft, Estados Unidos, Redmond): referência bibliográfica, desenho de estudo, número de participantes, tipo de DII, fase da doença, idade dos participantes, prebiótico, probiótico e simbiótico testado, desfecho analisado, dose, posologia, duração do tratamento e resultados observados.

6.1.2 Construção do protocolo

Foi definida a seguinte estrutura básica para o protocolo: capa, sumário, apresentação, introdução, recomendações com suas respectivas justificativas e referências.

Os dados extraídos foram agrupados de acordo com o tipo de DII (DC ou CU), fase da doença (ativa ou remissão), condição clínica tratada e tipo de suplemento utilizado (prebióticos, probióticos e simbiótico). A partir desse agrupamento, foram construídas as recomendações do protocolo. Foram utilizadas as expressões “É RECOMENDADA” e “PODE SER CONSIDERADA” em cada recomendação de acordo com a disponibilidade de evidências sobre aquele suplemento e situação específica. Quando recomendado determinado suplemento numa situação específica, foram desenvolvidas propostas de tratamentos recomendados que contemplavam descrição do suplemento recomendado (especificando fibras prebióticas e os nomes dos micro-organismos probióticos), dose, posologia e tempo de administração.

6.1.3 Validação de conteúdo do protocolo

Para validação de conteúdo deste protocolo, foi adotada a técnica de Delphi, adaptada para a área da Nutrição, com o objetivo de obter consenso de um corpo de especialistas em DII e nos suplementos em questão. A técnica consiste em rodadas de avaliações anônimas, ao longo das quais o protocolo é ajustado de acordo com as respostas e sugestões obtidas, levando a uma convergência de opiniões (CASTRO & REZENDE, 2009). Assim, os especialistas trabalham de forma conjunta e anônima para concordar com um assunto específico (BELLUCCI e MATSUDA, 2012).

A amostra de especialistas foi cuidadosamente selecionada, incluindo nutricionistas, médicos, farmacêuticos e biólogos. Para ser elegível, cada profissional deveria ter no mínimo especialização ou mestrado e/ou uma ampla experiência clínica reconhecida na temática de DII e/ou suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos. Eles deveriam atuar no âmbito da assistência à saúde, docência e/ou pesquisa científica.

A literatura apresenta diferentes opiniões sobre o número ideal de especialistas a serem incluídos na técnica Delphi, mas alguns pesquisadores sugerem um número entre 6 e 20 (PASQUALI, 2020; MEDEIROS et al., 2015).

Os profissionais selecionados foram identificados através de pesquisas em seus sites profissionais, redes sociais e currículos na plataforma Lattes do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). O contato inicial foi feito por telefone ou e-mail, seguido pelo envio do convite oficial por e-mail. Também foram incluídas indicações de especialistas feitas por aqueles inicialmente convidados.

Os especialistas que participaram da pesquisa concordaram com os termos do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por meio de um formulário digital. Durante as rodadas de avaliação, eles receberam por e-mail o protocolo elaborado com prazo para devolução de 15 dias.

O uso de escalas de mensuração é importante para alcançar resultados confiáveis e conclusões apropriadas (DALMORO e VIEIRA, 2014). Os especialistas foram orientados a avaliar o protocolo em relação à pertinência, suficiência e clareza semântica, por meio de uma escala tipo *Likert* de 4 pontos, que incluía as seguintes opções de resposta: "discordo totalmente", "discordo parcialmente", "concordo parcialmente" e "concordo totalmente". Havia espaço para justificativa, que era obrigatória em caso de discordância e opcional em caso de concordância.

Neste estudo, foi estabelecido um consenso mínimo de 70%, baseado na soma dos gradientes "concordo parcialmente" e "concordo totalmente" da escala tipo *Likert*, para obtenção de consenso entre os especialistas (FARO, 1997; ALEXANDRE e COLUCI, 2011; REVORÊDO et al., 2015; SCARPARO et al., 2012; WENDISCH, 2010).

No formulário de avaliação do protocolo, foi disponibilizada a oportunidade para os especialistas de fazer comentários e sugestões gerais para cada item.

A coleta de respostas dos especialistas foi realizada por meio do próprio formulário digital *Google Forms* no qual elas foram registradas. As respostas foram extraídas na forma de uma planilha no Excel para uma análise mais detalhada e facilitada. Foi calculado percentual de concordância e discordância dos especialistas e realizada análise criteriosa dos

comentários e sugestões, de forma a decidir por acatá-los ou não. As sugestões consideradas relevantes à luz das evidências científicas disponíveis e que pudessem contribuir para a melhor compreensão do protocolo foram acatadas. Foi enviada carta aos especialistas com justificativas para as decisões tomadas acerca dos comentários e sugestões juntamente com a nova versão do documento para a rodada seguinte.

6.2 Resultados

A revisão da literatura realizada a fim de obter uma base sólida de evidências científicas para o desenvolvimento do protocolo resultou na quantidade de estudos apresentada na Figura 2 abaixo.

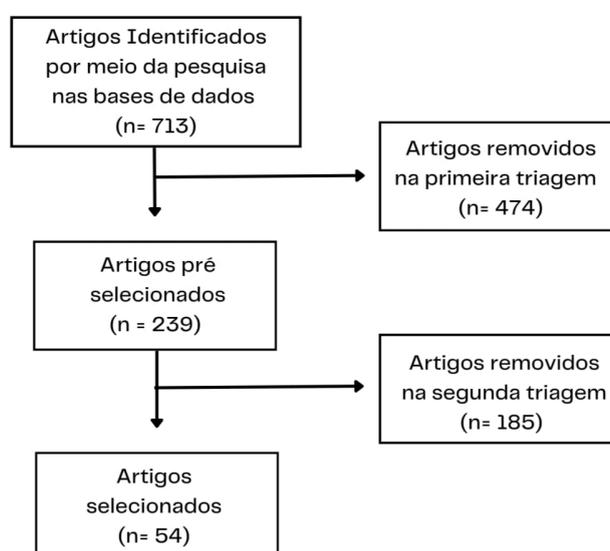


Figura 1: Artigos selecionadas na revisão de literatura.

O protocolo foi desenvolvido com a seguinte estrutura de seções: apresentação, introdução, recomendações e referências.

A primeira versão do protocolo incluía apresentação, introdução e 17 recomendações agrupadas por tipo de doença e subdivididas por atividade da doença. A apresentação do protocolo abordou sua finalidade, importância para os profissionais da área da saúde e possíveis benefícios para o sistema de saúde. Na introdução, foram apresentados uma breve definição da DII, dados epidemiológicos, tipos de tratamentos disponíveis, o processo de construção e método de validação de conteúdo do protocolo, os tipos de doença, como é classificada a atividade da doença e o papel da microbiota intestinal.

Um total de 29 profissionais foram selecionados para compor este corpo de especialistas, incluindo 19 nutricionistas, 6 médicos e 1 biólogo. Dentre estes, 10 não responderam ao convite para participar do estudo, 4 negaram o convite e 15 aceitaram participar. O corpo final de especialistas foi composto por 12 profissionais, já que 3 deles não responderam às rodadas de avaliação, mesmo após a extensão do prazo inicial em mais 7 dias.

A maior parte dos especialistas tinha graduação em Nutrição (91,6%) e apenas um em Medicina (8,3%). Quanto à titulação acadêmica, 1 deles havia realizado pós-doutorado, 5 especialistas tinham título de doutorado (41,7%), 3 de mestrado e 2 tinham especialização. Eles possuem áreas de atuação diversificadas, incluindo assistência, pesquisa científica e docência, com 6, 8 e 7 especialistas em cada uma delas, respectivamente. O grupo era predominantemente composto por mulheres (83,3% *versus* e 16,7% do sexo masculino). A atuação profissional foi semelhante entre as áreas de assistência à saúde, pesquisa científica e docência (Tabela 1).

Tabela 1: Características do corpo de especialistas para validação do conteúdo.

Característica	n	%
Sexo		
Feminino	10	83,3
Masculino	2	16,7
Graduação		
Nutrição	11	91,6
Medicina	1	8,3
Titulação		
Especialização	3	25,0
Mestrado	3	25,0
Doutorado	5	41,7
Pós-Doutorado	1	8,3
Atividade principal		
Assistência	6	50,0
Pesquisa científica	8	66,6
Docência	7	58,3

As respostas dos especialistas na primeira rodada de avaliação resultaram em média de 69,5% de concordância total, 17,1% de concordância parcial, 7,7% de discordância parcial e 5,6% de discordância total. Apesar de ter sido alcançado o percentual de 86,6% de concordância geral (total mais parcial), a equipe de pesquisa decidiu pela revisão e adequação do protocolo, considerando a pertinência dos comentários e sugestões.

Dentre estes comentários e sugestões, foram aceitos aqueles relacionados à inclusão de mais detalhes sobre método de desenvolvimento e validação de conteúdo do protocolo, fisiopatologia e tratamentos da DII, conceito de disbiose, papel da microbiota e suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos no tratamento da DII. Alguns especialistas mencionaram possíveis efeitos adversos relacionados às quantidades recomendadas de algumas fibras prebióticas e resultados positivos observados com a utilização de probióticos apesar da ausência de evidências científicas robustas, considerando sua experiência na prática clínica. Optou-se então por solicitar a eles que na segunda rodada compartilhassem informações específicas sobre quantidades, tipos de prebióticos e espécies de probióticos e duração da suplementação para cada situação prescritos com sucesso na prática. Outra sugestão a ser destaca, consiste na inclusão de informações sobre marcas comerciais de suplementos. Nesse caso, a equipe de pesquisa entendeu que ocorrem mudanças frequentes nos produtos comercializados, e, portanto, o nome do probiótico no protocolo seria útil para guiar a escolha entre os produtos disponíveis. A disponibilidade no Brasil dos suplementos mencionados no protocolo também foi alvo de questionamento. Para sanar a questão, foi realizada pesquisa em 5 laboratórios e farmácias de manipulação do país e confirmada sua disponibilidade.

Os especialistas comentaram também sobre algumas recomendações realizadas com base em um único estudo. A equipe de pesquisa analisou o corpo de evidências disponível e decidiu pela adoção do seguinte critério para decisões acerca de recomendar ou não prescrição de determinado suplemento: no caso de 1 estudo disponível com efeito significativo em situações específicas, a suplementação não foi recomendada; com 2 estudos, foi adotada a expressão “pode ser considerada” como recomendação; somente na presença de 3 ou mais estudos com boa qualidade metodológica disponíveis o suplemento era recomendado. Nos casos das orientações “não é recomendada” e “pode ser considerada”, os tipos e doses dos suplementos testados, assim como os resultados dos estudos utilizados como referência foram disponibilizados na justificativa corresponde à cada recomendação, de modo que os profissionais tenham acesso a alternativas promissoras.

Após análise das respostas, foram realizadas as alterações pertinentes no protocolo, sendo o mesmo reenviado aos especialistas para a segunda rodada de avaliação, juntamente com uma carta explicando as decisões tomadas.

Para a segunda versão do protocolo, a estrutura básica composta por apresentação, introdução, recomendações e referências foi mantida, sendo alterada a quantidade de recomendações para cada tipo de doença e gerais. O mesmo número de especialistas

participou da segunda rodada, que teve com média de 79,3% de concordância total, 14,0% de concordância parcial, 4,9% de discordância parcial e 1,6% de discordância total. Dessa forma, foi atingido o consenso mínimo de 70%, tanto na concordância total quanto na geral (93,3%). Ainda assim, o documento foi revisado novamente pela equipe de pesquisa para ajustes no texto e para permitir o compartilhamento da experiência dos especialistas na prática clínica com alguns suplementos, permitindo em seguida a conclusão do protocolo.

6.2.1 Produto técnico: protocolo clínico

APRESENTAÇÃO

Este protocolo trata-se de um produto técnico de mestrado profissional, criado com a finalidade de orientar profissionais de saúde, em especial nutricionistas, na prescrição de suplementos orais prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos em cada tipo e fase da doença inflamatória intestinal (DII), especificando tipo, dosagens e tempo de administração.

O tratamento da DII, conduzido na assistência especializada do Sistema Único de Saúde (SUS), apresenta caráter multiprofissional. A DII é uma doença crônica e, portanto, sem cura conhecida. Porém, existe tratamento que visa o controle dos sintomas, aumento do tempo de remissão, redução de complicações e melhora na qualidade de vida das pessoas acometidas. O tratamento farmacológico conta com diversas classes de medicamentos. As mais utilizadas são os aminossalicilatos (sulfasalazina e mesalazina), os corticosteróides (como prednisona e dexametasona), os imunossupressores (azatioprina, 6-mecaptopurina e metotrexato) e os imunobiológicos (como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe, ustequimumabe, entre outros); e antibióticos (como metronidazol e ciprofloxacina) também são utilizados¹. O tratamento nutricional também atua no controle dos sintomas e promove estado nutricional adequado, conseqüentemente melhorando a qualidade de vida dos indivíduos com DII, e contribuindo para o alcance e sustentação da remissão². Considerando o papel da microbiota na fisiopatologia da doença, estudos com prebióticos, probióticos e simbióticos vêm sendo realizados para investigar seus efeitos na DII em curso.

Neste contexto, o presente protocolo foi desenvolvido visando auxiliar aos profissionais de saúde na tomada de decisões, atenuar a variação de condutas e garantir qualidade de atendimento e tratamento baseado em evidências científicas, tanto no setor público quanto no privado. Protocolos são descritos como "vias formais com critérios de inclusão e exclusão que fornecem algoritmos padronizados para cuidar de indivíduos com

condições específicas”³. Eles são associados à expectativa de padronização do atendimento, muitas vezes com o objetivo de simplificar e/ou agilizar a prestação de cuidados. O presente protocolo foi desenvolvido com base em evidências científicas e consensos nacionais e internacionais, e validado por especialistas em prebióticos, probióticos, simbióticos e/ou DII. Dada a ausência de protocolos para prescrição de prebióticos, probióticos e simbióticos na DII e seus potenciais efeitos benéficos na doença, este instrumento pode contribuir para a assistência adequada às pessoas com DII.

As evidências científicas foram obtidas a partir de uma revisão da literatura com ensaios clínicos e revisões sistemáticas que avaliaram o efeito de prebióticos, probióticos e simbióticos em pessoas com DII. Foram consultadas as bases de dados *Pubmed*, *Cochrane*, *Web of Science* e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Além dos estudos encontrados na revisão, foram incluídos também: a diretriz da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) para Nutrição Clínica na DII²; as diretrizes do Grupo de Estudos da DII do Brasil (GEDIIB) para tratamento da doença de Crohn⁴ e da colite ulcerativa⁵; a diretriz da Sociedade Britânica de Gastroenterologia⁶; e o consenso da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO)⁷.

A validação de conteúdo do protocolo será alcançada a partir da técnica de Delphi⁸, que consiste na avaliação por meio do julgamento de especialistas no assunto de dados anteriormente coletados e tabulados. A validação constitui-se a partir da opinião convergente dos especialistas e enfatiza a necessidade do consenso entre o grupo. Neste método, um conjunto de questionários é respondido de maneira sequencial e individual por cada especialista. As respostas são analisadas entre as rodadas pelos pesquisadores e são observadas tendências, opiniões divergentes e considerações, que são sistematizadas e posteriormente reenviadas aos especialistas. Após conhecer as opiniões dos outros especialistas, cada um tem a oportunidade de refinar, alterar ou defender suas respostas, e assim, reenviar novamente aos pesquisadores. Esse processo é repetido até ser atingido consenso de no mínimo 80%⁹.

Espera-se que esta ferramenta possa contribuir para a assistência à saúde de adultos com DII, por meio de contribuições para o controle da atividade da doença, da atenuação dos sintomas, da prevenção de complicações, da manutenção do estado nutricional adequado, em última análise promovendo a saúde e melhorando a qualidade de vida deste grupo.

INTRODUÇÃO

O termo doença inflamatória intestinal (DII) compreende, principalmente, duas condições específicas: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). Ambas são caracterizadas por inflamação crônica e persistente da mucosa do trato gastrointestinal com repercussões sistêmicas, e pela alternância entre períodos de crise/doença ativa e períodos de remissão dos sintomas¹⁰.

A incidência global de DC varia de 0,1 a 16 por 1.000.000 habitantes, enquanto a incidência de CU varia de 0,5 a 24,5 por 1.000.000 habitantes. Tradicionalmente, a DII era considerada uma doença predominantemente ocidental. Entretanto, na última década houve maior contribuição de dados epidemiológicos que indicam um aumento de incidência no oriente, sobretudo em países industrializados na Ásia, como China e Índia¹¹.

Dentre os países de industrialização mais tardia, o Brasil foi um dos que demonstrou maior elevação na incidência de DII, com aumentos percentuais anuais de 11,1% para DC e 14,9% para CU, entre 1988 a 2012. Embora relatos e séries de casos de indivíduos com DII tenham sido publicados no Brasil desde a década de 60, somente na virada do século 21 houve maior publicação de estudos populacionais com metodologias aprimoradas, demonstrando aumento na incidência e prevalência da DC e CU após a virada do século 20. No entanto, os dados brasileiros contidos nesses estudos advêm de apenas quatro estudos realizados em regiões específicas^{12,13}. Estudo publicado recentemente traz informações que permitem descrever de forma mais precisa a DII num país de dimensões continentais como o Brasil, pois investigou as tendências temporais no sistema de saúde pública em todas as regiões do país. Foram identificados 212.026 pacientes com DII, sendo a maioria mulheres (58,5%) com idade predominante entre 36 e 55 anos. A incidência da doença permaneceu estável entre 2012 e 2020, com aumento significativo de CU compensado por redução significativa na DC. Já a prevalência de DII aumentou significativamente no mesmo período, destacando-se as cidades do Sul e Sudeste com maiores taxas e as regiões Norte e Nordeste com menores números¹⁴.

Fatores como desenvolvimento social, econômico e cultural possivelmente influenciaram no aumento da prevalência, visto que ela é claramente maior em estados mais desenvolvidos, como São Paulo (52,6 casos por 100.000 habitantes), em comparação com um dos estados com menor índice de desenvolvimento em nosso país, o Piauí (12,8 casos por 100.000 habitantes)¹⁵. Indivíduos com DII da região Sudeste tiveram menos manifestações

extra intestinais e menores proporções de pessoas na fase ativa de doença, sugerindo disparidades socioeconômicas entre as regiões, que podem se traduzir em diferenças no acesso e uso de serviços de saúde e medicamentos¹².

O diagnóstico de DII é realizado a partir do cruzamento de dados clínicos, achados radiológicos e histológicos de biópsias endoscópicas e peças de ressecção cirúrgica. Entretanto, não existe uma única característica específica que determine o diagnóstico da DII¹⁶. Existe semelhança em alguns sintomas de DC e CU, mas algumas manifestações clínicas e o sítio anatômico comprometido podem contribuir para a diferenciação entre os tipos principais. A DC possui característica transmural, segmentar e assimétrica, pode afetar todo o trato gastrointestinal e tem como sintomas mais frequentes anorexia, perda de peso, dor abdominal e diarreia¹⁷. Já a CU, que acomete apenas mucosa e submucosa e se apresenta de forma contínua no intestino grosso, tem como sintomas mais comuns presença de sangue e muco nas fezes, urgência fecal, diarreia com evacuações frequentes e de pouco volume¹⁸.

Os indivíduos acometidos pela DII também podem apresentar manifestações extra intestinais cutâneas, articulares e oculares, além de artrite, quadros de colelitíase e anemia^{6,9,19}.

De modo a classificar os indivíduos com DII quanto à fase de atividade da doença, critérios específicos para DC e CU foram estabelecidos. Esta classificação é essencial para o estabelecimento do plano terapêutico de maneira geral, incluindo o tratamento nutricional. O índice de atividade da DC (IADC)²⁰ é largamente utilizado para classificação da atividade de doença na DC; e o escore de Mayo²¹ na CU. Considerando a essencialidade do tratamento multidisciplinar na DII, a classificação da atividade de doença também pode advir de parecer médico.

Tanto a DC quanto a UC, sendo condições crônicas, não têm cura²². Porém, há tratamento que visa o controle de sintomas, maior tempo de remissão dos mesmos e melhora da qualidade de vida. Atualmente, além das abordagens medicamentosas e cirúrgicas, outras estratégias foram incorporadas ao tratamento das pessoas com DII. A assistência nutricional faz parte dessas estratégias, e abrange a avaliação e diagnóstico do estado nutricional, o planejamento nutricional individualizado e a educação alimentar e nutricional. Dentre os diversos aspectos do planejamento nutricional, a suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos tem se mostrado promissora no tratamento da DII, a partir de resultados positivos observados na literatura científica com efeito na prevenção e controle dos sintomas, manutenção da remissão e atenuação da inflamação.

Mais de 100 trilhões de microrganismos colonizam o trato gastrointestinal humano, desempenhando papel fundamental na homeostase intestinal e na proteção contra patógenos. As bactérias que habitam a microbiota intestinal são representadas por mais de 1000 espécies que pertencem a seis filos dominantes: *Bacillota* (60-65%), *Bacteroidota* (20-25%), *Pseudomonadota* (5-10%), *Actinomycetota* (3%), *Fusobacteria* (<1%) e *Verrucomicrobia* (<1%)²². Ambos os filos predominantes, englobam espécies bacterianas produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, representados por acetato, propionato e butirato, que são importantes fontes de energia para colonócitos^{24,25,26}.

O hospedeiro fornece residência e ambiente rico em nutrientes para as bactérias intestinais que por sua vez, contribuem para o hospedeiro produzindo ácidos graxos de cadeia curta e vitaminas essenciais. Essa relação mútua entre o hospedeiro e as bactérias intestinais é chamada de simbiose. Alterações quantitativas e/ou qualitativas na microbiota intestinal que podem comprometer a função do intestino ao interromper o estado de homeostase são denominadas disbiose, sendo sua ocorrência descrita na DII^{24,25,27}.

O padrão de disbiose mais associado a indivíduos com DII é caracterizado por aumento relativo de *Pseudomonadota* e espécies bacterianas pertencentes à família *Enterobacteriaceae*. Em adição, ocorre uma diminuição na diversidade de bactérias comensais, particularmente em *Bacillota* e *Bacteroidota*¹⁷, no gênero *Roseburia* e também de bactérias que produzem substâncias anti-inflamatórias, como as bifidobactérias e a espécie *Faecalibacterium prausnitzii*, também produtora de muco protetor^{18,24,25,27}.

Entretanto, apenas poucas menções sobre a prescrição de prebióticos, probióticos e simbióticos na DII são encontradas em consensos e diretrizes sobre o tratamento da doença, sem detalhes sobre as diversas situações vivenciadas na DII, sobre quais suplementos específicos podem ser utilizados, sua dose, posologia e tempo de tratamento, lacuna esta que justifica o desenvolvimento deste protocolo.

PROTÓCOLO PARA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Recomendação 1: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para induzir remissão na doença de Crohn em atividade.*

Justificativa: Foram encontrados dois estudos avaliando o uso de probióticos e simbióticos na indução da remissão na fase ativa da doença de Crohn, incluindo uma revisão sistemática de ensaios clínicos. Eles não evidenciaram capacidade desse tipo de suplemento de induzir remissão na doença de Crohn^{29,30}. Ademais, a revisão sistemática observou maior prevalência de efeitos adversos advindos da suplementação de probióticos em comparação com a utilização de placebo, mas sem detalhes sobre quais efeitos adversos foram observados. Esta recomendação é reforçada pela diretriz europeia de nutrição na doença inflamatória intestinal². Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos nessa situação.

Recomendação 2: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para reduzir a inflamação/atividade de doença na doença de Crohn em atividade.*

Justificativa: Apenas dois artigos foram encontrados testando o efeito dos suplementos de interesse na redução da inflamação da doença de Crohn em atividade, sendo observado efeito benéfico sobre a inflamação em um deles, mas não no outro^{30,31}. A associação de *Bifidobacterium longum* e inulina (4 x 10¹¹ UFC e 12 g respectivamente por dia, em 2 doses, por 6 meses) resultou em redução do fator de necrose tumoral- α na mucosa retal e melhora histológica da mesma, além de redução do índice de atividade da doença de Crohn³⁰. Este resultado sugere uma potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto. Já a combinação de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecium* por 4 semanas também foi testada nesta situação, mas não resultou em mudanças significativas na doença de Crohn ativa³¹. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos e probióticos isolados nesta situação. Sendo assim, não é possível recomendar a suplementação nesta situação.

Recomendação 3: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para controlar/manejar queixas e desconforto gastrointestinais na doença de Crohn em atividade.*

Justificativa: Um único estudo testando o efeito da suplementação diária de simbiótico foi encontrado. Nele, a associação de *Bifidobacterium breve* (30×10^9 UFC), *Lactobacillus casei* (30×10^9 UFC) e *Bifidobacterium longum* (15×10^9 UFC) administrados em dose única, com *Plantago ovata* (10 g) administrados em 3 doses por dia, por 40 semanas, resultou redução de diarreia e dores abdominais em indivíduos com doença de Crohn na fase ativa³². Este resultado sugere uma potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto para o estabelecimento de outro tipo de recomendação. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos e probióticos isolados nesta situação nem em outros sinais, sintomas e complicações. Sendo assim, não é possível recomendar a suplementação nesta situação. Entretanto, alguns especialistas referem bons resultados, sugerindo nesta situação a utilização de suplementos associados a mudanças pertinentes na alimentação para melhora da diarreia, sem especificar dose ou tempo de tratamento.

DOENÇA DE CROHN NA FASE DE REMISSÃO

Recomendação 4: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para manter a remissão/prevenir recidivas na doença de Crohn em remissão.*

Justificativa: As evidências científicas disponíveis não apresentaram efeitos significativos de suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos na manutenção da remissão/ prevenção de recidivas nem em pacientes em tratamento clínico nem após tratamento cirúrgico^{21,34-39}. Destaca-se um destes estudos, onde a suplementação com uma combinação específica de probióticos (*Lactobacillus praeaceti*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subspécie bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* e *Streptococcus salivarius subspécie termophilus*, 18×10^{11}

UFC por dia, divididos em 2 doses, por 30 dias) após a ressecção ileal demonstrou uma tendência de redução da recorrência endoscópica grave e redução da expressão de citocinas inflamatórias no dia 90 após a cirurgia³³. Este resultado sugere uma potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto.

Recomendação 5: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para controlar/manejar queixas e desconforto gastrointestinais na doença de Crohn em remissão.*

Justificativa: Foi encontrado um único ensaio clínico que observou redução na frequência de evacuações após suplementação com *Saccharomyces boulardii* (250 mg, 3 vezes/dia, por 9 semanas) em indivíduos na fase de remissão da doença de Crohn⁴⁰. Este resultado sugere uma potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos e simbióticos nesta situação. Sendo assim, não é possível recomendar a suplementação nesta situação.

Recomendação 6: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para reduzir a permeabilidade intestinal na doença de Crohn em remissão.*

Justificativa: Apenas evidências pontuais sobre prebióticos e uma levedura probiótica específica foram encontradas. A suplementação de oligofrutose com inulina (7,5 g de cada por dia, administrados em dose única, por 3 semanas) resultou em significativa redução da permeabilidade intestinal de indivíduos com DC em remissão, tendo seu grau de permeabilidade se aproximado daquele observado em controles saudáveis cuja permeabilidade basal era significativamente menor⁴¹. Noutro estudo específico com indivíduos com doença de Crohn em remissão, citado por uma revisão sistemática sobre a levedura *Saccharomyces boulardii* na saúde intestinal, esta levedura se mostrou capaz de melhorar a permeabilidade intestinal na mesma situação (na quantidade de 12×10^8 por dia, divididos em 3 doses, de 8 em 8 horas, durante 12 semanas)^{42,43}. Estes resultados sugerem

uma potencial contribuição nesta situação e indicam a necessidade de um corpo de evidências mais robusto. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos isolados e simbióticos nesta situação. Sendo assim, não é possível recomendar a suplementação nesta situação.

COLITE ULCERATIVA NA FASE ATIVA

Recomendação 7: *A suplementação com bactéria probiótica específica É RECOMENDADA para induzir remissão na colite ulcerativa em atividade leve ou moderada. A suplementação com outra bactéria probiótica específica e com simbiótico específico PODE SER CONSIDERADA com o mesmo objetivo nesta situação. A suplementação com prebióticos isolados NÃO É RECOMENDADA com o mesmo objetivo nesta situação.*

Justificativa: A segurança e possível benefícios da prescrição da suplementação baseiam-se em evidências disponíveis que demonstraram que a suplementação com *Bifidobacterium longum* foi capaz de induzir remissão na fase ativa da colite ulcerativa^{44,45}. Uma combinação específica de bactérias probióticas também se mostrou capaz de induzir remissão na fase ativa da colite ulcerativa em diversos estudos⁴⁵⁻⁴⁷. Assim, esta suplementação é recomendada nos casos de atividade de doença leve a moderada². A suplementação com outra bactéria probiótica isolada, a *Escherichia coli Nissle*, também foi testada. Entretanto, os resultados são controversos, já que: dois ensaios clínicos e uma revisão sistemática de ensaios clínicos com amostras consideradas pequenas observaram efeito na indução da remissão^{36,48,49}; e outro estudo não encontrou tal efeito desta bactéria⁵⁰. Estes resultados sugerem um potencial contribuição desta bactéria na referida situação. Nos estudos encontrados, a *Escherichia coli Nissle* foi oferecida em doses e durações variadas (2,5 a 25 x 10⁹ e 10 x 10¹⁰ UFC por dia, administrados em 2 doses, durante 8 e 48 semanas). Quando combinada com inulina e oligofrutose, a *Escherichia coli Nissle* se mostrou efetiva na indução de remissão neste tipo e fase da DII, resultados estes produzidos por uma revisão sistemática. Entretanto, este estudo não concluiu sobre dose, posologia e tempo de duração desta suplementação⁴⁹, inviabilizando a elaboração de uma proposta de tratamento. Ao optar pela utilização da combinação probiótica, especialistas recomendam

progressão cautelosa na oferta de inulina e oligofrutose, observando a tolerância de cada indivíduo, especialmente se houver história de flatulência e/ou distensão abdominal. Não foram encontrados estudos avaliando o efeito de suplementos prebióticos isolados na indução de remissão na fase ativa da colite ulcerativa.

Proposta de conduta prática:

Suplementação	Quantidade total/dia	Doses	Duração (semanas)
<i>Bifidobacterium longum</i>	6 a 9 x 10 ¹¹ UFC	3	8
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespécie <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subspécie <i>thermophilus</i>	3,6 x 10 ¹² UFC	1-2 (12 em 12 horas)	6 a 12

Fonte: Tamaki et al., 2016; Kaur et al., 2020; Tursi et al., 2010; Sood et al., 2009; Bibiloni et al., 2005.

Recomendação 8: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para reduzir a inflamação/atividade de doença na colite ulcerativa em atividade.*

Justificativa: Foi encontrado apenas um único ensaio clínico com número reduzido de participantes que testou o efeito da suplementação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subspécie *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* e *Streptococcus salivarius* subspécie *thermophilus* sobre a inflamação na colite ulcerativa em atividade. Esta combinação específica de bactérias probióticas num total de 3,6 x 10¹¹ UFC por dia, administrados em 2 doses, sendo uma pela manhã e outra à noite, por 8 semanas foi capaz de reduzir a inflamação na mucosa colônica e os escores de atividade de doença nesta situação, sem efeitos adversos descritos⁴⁵. Entretanto, não foram encontrados outros estudos com a mesma combinação, nem estudos avaliando os efeitos de prebióticos e simbióticos na redução de marcadores inflamatórios ou da atividade de doença na fase ativa da colite ulcerativa.

Recomendação 9: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para controlar/manejar queixas e desconforto gastrointestinais na colite ulcerativa em atividade.*

Justificativa: Foi encontrado apenas um único ensaio clínico com número reduzido de participantes que testou o efeito da suplementação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsespécie *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* e *Streptococcus salivarius* subspecies *thermophilus* sobre o controle de sintomas na colite ulcerativa em atividade. Esta combinação específica de bactérias probióticas num total de $3,6 \times 10^{11}$ UFC por dia, administrados em 2 doses sendo uma pela manhã e outra à noite, por 8 semanas foi capaz de reduzir o sangramento retal nesta situação, sem efeitos adversos descritos⁴⁵. Entretanto, não foram encontrados outros estudos com a mesma combinação, nem investigando o mesmo desfecho, nem estudos avaliando os efeitos de prebióticos e simbióticos no controle/manejo de outros queixas, desconforto e complicações gastrointestinais na fase ativa da colite ulcerativa. Apesar da ausência de evidências científicas, especialistas referem efeitos benéficos observados na prática clínica da suplementação com *Saccharomyces boulardii* nas doses entre 200 a 250mg, relacionados à melhora da diarreia, formação de bolo fecal mais moldado, diminuição de muco nas fezes e melhora da motilidade intestinal.

COLITE ULCERATIVA NA FASE DE REMISSÃO

Recomendação 10: *Para manter a remissão/prevenir recidivas na colite ulcerativa em remissão, PODE SER CONSIDERADA a suplementação com bactérias probióticas específicas, e É RECOMENDADA a suplementação com combinações de bactérias probióticas específicas. Na ocorrência de pouchite crônica, PODE SER CONSIDERADA a suplementação com combinações de bactérias probióticas específicas. NÃO É RECOMENDADA a utilização de suplementos prebióticos e simbióticos com o mesmo objetivo nestas situações.*

Justificativa: A segurança e possível benefícios da prescrição da suplementação baseiam-se em evidências científicas disponíveis que mostraram que *Lactobacillus rhamnosus estirpe GG* (18 x 10⁹ UFC por dia, administrados em 2 doses, por 48 semanas) e *Escherichia coli Nissle* (10 x 10¹⁰ UFC por dia, administrados em 2 doses, por 16 semanas) isolados podem sustentar a fase de remissão na colite ulcerativa^{48,49,51,52}. Foram encontradas também duas revisões sistemáticas que concluíram que os resultados são incertos quanto à capacidade dos probióticos de manter a remissão e prevenir recidivas^{53,54}. Entretanto, estas revisões são consideradas como baixo grau de evidência, devido ao risco elevado de viés relatado. Estes achados sugerem uma potencial contribuição das bactérias citadas na manutenção da remissão/prevenção de recidiva na fase de remissão da colite ulcerativa, mas indicam também que de maneira geral os efeitos dos probióticos isolados nesta situação são ainda incertos. Quanto à utilização de combinações de bactérias, aquelas detalhadas no tratamento proposto abaixo se mostraram capazes de manter remissão na colite ulcerativa em diversos estudos encontrados⁵⁵⁻⁵⁹, inclusive uma revisão sistemática com meta-análise³⁰. A diretriz europeia de nutrição na doença inflamatória intestinal recomenda a utilização de combinações de probióticos nesta situação². Entretanto, a suplementação com a combinação de *Bifidobacterium animalis subespécie Lactis* e *Lactobacillus acidophilus* especificamente não demonstrou o mesmo efeito⁶⁰, não estando esta combinação entre os tratamentos aqui propostos. A capacidade de um suplemento com combinação específica de bactérias probióticas de manter a remissão em casos de pouchite crônica na colite ulcerativa em remissão foi evidenciada em um único estudo⁶¹. Ainda assim, sua utilização é recomendada em diretrizes europeias para tratamento de doença inflamatória intestinal em substituição a antibióticos em indivíduos colectomizados e para a prevenção de pouchite na fase de remissão¹. Entretanto, estas referências não especificam dose, posologia e tempo de duração desta suplementação, inviabilizando recomendações específicas neste sentido. Os escassos e inconsistentes estudos disponíveis colocam os efeitos de prebióticos nessa situação como incertos⁴⁹, e não foram encontrados estudos avaliando o efeito de prebióticos na manutenção da remissão na colite ulcerativa.

Proposta de conduta prática:

Suplementação	Quantidade total/dia	Doses	Duração (semanas)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus</i>	6 g	1	32 a 48

<i>delbrueckii</i> subespécie <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> e <i>Streptococcus salivarius</i> subespécie <i>thermophilus</i>			
<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i> e <i>Bifidobacterium mesentericus</i>	18 mg, 90 mg e 90 mg respectivamente	3	48
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i>	10 ¹⁰ UFC	1	8
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i>	10 ¹⁰ UFC	1	8

Fonte: Gionchetti et al., 2000; Mimura et al., 2004; Yoshimatsu et al., 2015; Hegazy et al., 2010; Cui et al., 2004.

Recomendação 11: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para melhorar o perfil de microbiota intestinal na colite ulcerativa em remissão.*

Justificativa: Apenas um estudo testou a suplementação com *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus* (3 x 10⁹ UFC por dia, sendo 1 x 10⁹ UFC de cada cepa, em dose única, por 8 semanas) nesta situação. Foi observado aumento da quantidade de lactobacilos e bifidobactérias nos indivíduos com colite ulcerativa em remissão avaliados⁵⁹. Entretanto, especialistas destacam que a metodologia utilizada para análise da microbiota apresenta qualidade inferior às utilizadas atualmente. Ademais, o estudo não avalia se as mudanças observadas são sustentáveis e não garantem uma mudança em longo prazo da composição, nem se as mesmas estão relacionadas a desfechos desejáveis no tratamento da colite ulcerativa em remissão (como prevenção de recidivas e controle de sintomas). Este resultado sugere uma potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto. Os especialistas reforçam também que o manejo da alimentação pode contribuir para uma composição mais saudável da microbiota intestinal. Não foram encontrados estudos avaliando o efeito de prebióticos e simbióticos na melhora do perfil da microbiota intestinal na fase de remissão da colite ulcerativa.

Recomendação 12: *A suplementação com combinações de bactérias probióticas específicas e de simbióticos específicos É RECOMENDADA para contribuir para reduzir marcadores*

inflamatórios na colite ulcerativa em remissão. **NÃO É RECOMENDADA** a utilização de suplementos prebióticos com o mesmo objetivo nesta situação.

Justificativa: A segurança e possível benefícios da prescrição da suplementação baseiam-se em evidências disponíveis que mostraram que suplementos com combinações específicas de probióticos e com simbióticos na colite ulcerativa em remissão podem reduzir a inflamação remanescente do tecido epitelial que pode ocorrer em indivíduos em remissão clínica, contribuindo para a regeneração do mesmo, redução do recrutamento de leucócitos e da expressão e atividade remanescentes de marcadores inflamatórios (interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral- α , fator nuclear-kappa B, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e calprotectina fecal)^{58,59,62,63}. Vale salientar que no indivíduo classificado como em estado de remissão por meio de critérios clínicos e/ou endoscópicos, alguns mediadores inflamatórios podem estar em quantidade, expressão e/ou atividade aumentadas. A Organização Europeia de Crohn e Colite destaca que os probióticos e prebióticos analisados variam entre os estudos disponíveis, mas cita apenas dois estudos relacionados à redução da inflamação nas suas referências^{32,62}. Abaixo estão descritas as espécies de bactérias e fibras prebióticas avaliadas nas pesquisas aqui consideradas. As quantidades de frutoligossacarídeos na proposta de conduta são aquelas testadas nos estudos encontrados. Entretanto, alguns especialistas observam na prática clínica melhor tolerância a quantidades próximas dos 450 mg testados, evitando assim possíveis queixas gastrointestinais relacionadas à utilização de quantidades maiores (como os 6 g também testados). Não foram encontrados estudos avaliando o efeito de suplementos prebióticos isolados na redução da inflamação na fase de remissão da colite ulcerativa.

Proposta de conduta prática:

Suplementação	Quantidade total/dia	Doses	Duração (semanas)
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i>	3 x 10 ⁹ UFC	1	8
<i>Lactobacillus delbruekii</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i>	1 x 10 ¹⁰ UFC	1	8
<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e FOS	6 x 10 ⁹ UFC 450 mg de FOS	2	8
<i>Bifidobacterium longum</i> , FOS e inulina	4 x 10 ¹¹ UFC 6 g de FOS 6 g de inulina	2	4

FOS: frutooligossacarídeos. Cui et al., 2004; Hegazy & El-Bedewy, 2010; Altun et al., 2019; Furrie et al., 2005

Recomendação 13: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para controlar/manejar queixas e desconforto gastrointestinais na colite ulcerativa em remissão.*

Justificativa: Não foram encontrados estudos avaliando a efetividade e segurança da suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos nesta situação. Especialistas referem a utilização de suplementos para melhora da diarreia, todavia, sem especificar dose ou tempo de administração.

RECOMENDAÇÕES GERAIS

Recomendação 14: *A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA em casos graves da doença inflamatória intestinal e no período pós-operatório imediato, excetuando-se a utilização relacionada à ocorrência de pouchite, como descrito na recomendação 10.*

Justificativa: Não foram encontrados estudos avaliando a efetividade e segurança da suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos após a realização de cirurgias para o tratamento da doença inflamatória intestinal, nem em indivíduos com atividade de doença classificada como grave. A diretriz europeia para nutrição na doença inflamatória intestinal apenas recomenda sua utilização na atividade de doença leve e moderada².

Recomendação 15: *É RECOMENDADO que seja prescrita a ingestão de suplementos probióticos e simbióticos com água ou iogurte resfriados ou gelados na doença inflamatória intestinal. NÃO É RECOMENDADA a prescrição dos mesmos com água, outras bebidas ou alimentos quentes. Não há restrições quanto à temperatura para prescrição de prebióticos isolados.*

Justificativa: Nos diversos estudos que observaram efeitos da suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos nas diversas situações vivenciadas na doença inflamatória intestinal, os suplementos foram oferecidos com água ou iogurte, em temperatura resfriada ou gelada. O calor não foi empregado pois inativa os probióticos^{45,46}. Estudos descrevem a adoção do volume de 50 ml de água para diluição dos suplementos em pó e a ingestão após jejum e/ou jantar, para minimizar efeitos inibitórios causados pelo ácido gástrico nos probióticos^{58,62,63}. Os especialistas recomendam a utilização de iogurtes naturais (sem sabor e sem açúcar) quando este produto for escolhido para ingestão dos suplementos; e nos casos de intolerância à lactose, o iogurte deve ser evitado ou deve-se optar por produtos isentos de lactose.

Proposta de conduta prática:

- Prescrever ingestão dos suplementos probióticos e simbióticos com água ou iogurte resfriados ou gelados.
- Não prescrever e contra indicar a ingestão dos suplementos probióticos e simbióticos com água, outras bebidas ou alimentos quentes.
- Não adotar restrições relacionadas à temperatura na prescrição de prebióticos isolados.
- Na prescrição de suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos em pó, orientar a diluição em 50 ml de água, lembrando que os prebióticos podem também ser utilizados em preparações culinárias.
- Prescrever ingestão dos suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos após jejum e/ou jantar.

Recomendação 16: *Ao prescrever suplementos probióticos, É RECOMENDADO:*

- *Preferir cápsulas ou sachês de pó como veículos;*
- *Quando optar por cápsulas, preferir cápsulas vegetais gastrorresistentes, transparentes, isentas de açúcar, corantes, edulcorantes artificiais e lactose (nos casos de intolerância à lactose, mesmo que transitória);*
- *Preferir os seguintes excipientes: celulose microcristalina, inulina, fruto-oligossacarídeos (FOS), goma acácia. Especialistas atentam para a capacidade*

fermentativa dos FOS, especialmente para indivíduos com história de flatulência excessiva e distensão abdominal;

- *Orientar a manutenção dos probióticos, liofilizados ou não, **sob refrigeração** em caso de temperatura ambiente superior a 30°C. Caso a temperatura seja inferior a 30°C, informar que o probiótico liofilizado não necessita de refrigeração;*
- *Orientar a **proteção dos probióticos** da exposição à luz, ao calor, ao oxigênio e à umidade⁶⁴.*

Recomendação 17: É RECOMENDADO orientar a pessoa com doença inflamatória intestinal sobre a importância da adoção e manutenção de **padrão alimentar saudável e adequado**, assim como da **manutenção da terapia medicamentosa e outros tratamentos prescritos durante a suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos na doença inflamatória intestinal.**

Justificativa: A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos nas diversas situações da doença inflamatória intestinal não dispensa os tratamentos nutricional e medicamentoso adequados, entre outros^{4,5}.

Proposta de conduta prática:

- Orientar a manutenção do plano alimentar, da terapia medicamentosa e outros tratamentos prescritos pelos profissionais de saúde para tratamento da DII ao prescrever suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos.

REFERÊNCIAS DO PROTOCOLO

- 1 SINGH, S. et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 47, n. 2, p. 162–175, jan. 2018.
- 2 BISCHOFF, S. C. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, v. 39, n. 3, p. 632–653, mar. 2020.
- 3 PRASAD, M. et al. The availability of clinical protocols in US teaching intensive care units. *Journal of Critical Care*, v. 25, n. 4, p. 610–619, dez. 2010.

- 4 GEDIIB, Grupo de Estudos em Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, Diretrizes de Doença de Crohn, *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*, v. 4, n. 1, ISSN 2359-3083, 2018
- 5 GEDIIB, Grupo de Estudos em Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, Diretrizes de Retocolite Ulcerativa, *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*, v. 5, n. 1, ISSN 2359-3083, 2019
- 6 LAMB, C. A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, v. 68, n. Suppl 3, p. s1–s106, dez. 2019.
- 7 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, 1 jan. 2020.
- 8 CASTRO, A., REZENDE, E M. Técnica Delphi e seu uso na pesquisa de enfermagem: revisão bibliográfica. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 13, n. 3, 429-434, jul./set., 2009.
- 9 MARQUES, J. B. V.; FREITAS, D. DE. Método DELPHI: caracterização e potencialidades na pesquisa em Educação. *Pro-Posições*, v. 29, p. 389–415, ago. 2018.
- 10 PEYRIN-BIROULET, L. et al. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *American Journal of Gastroenterology*, v. 105, n. 2, p. 289–297, fev. 2010.
- 11 KAPLAN, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 12, n. 12, p. 720–727, dez. 2015.
12. ZALTMAN, C. et al. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 2, p. 208–223, 14 jan. 2021.
- 13 QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 35, n. 4, p. 259–264, jul. 2019.
14. QUARESMA, A. B. et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 13, 1 set. 2022.
- 15 PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 4, p. 1197–1206, 28 jan. 2015.
- 16 MARANHÃO DA, et al. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 2015; 103(1): 9-
- 17 KIM, D. H.; CHEON, J. H. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Network*, v. 17, n. 1, p. 25–40, fev. 2017.
- 18 NÓBREGA, V. G. et al., The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arquivo de Gastroenterologia*, v. 55, n. 3, p.290-295, set. 2018.
- 19 ZIPPI, M. et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 20, n. 46, p. 17463–17467, 14 dez. 2014.
- 20 BEST,W. R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology*. v. 70, n. 3, p. 439-444, mar. 1976.

- 21 SCHROEDER, K. W.; TREMAINE, W. J.; ILSTRUP, D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England Journal of Medicine*, v. 317, n. 26, p. 1625-1629, 24 dez. 1987.
- 22 LI, J. et al. Functional Impacts of the Intestinal Microbiome in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 21, n. 1, p. 139–153, jan. 2015.
- 23 ROSENBAUM, M.; KNIGHT, R.; LEIBEL, R. L. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 26, n. 9, p. 493–501, set. 2015.
- 24 LOPETUSO, L. R. et al. Gut Microbiota: A Key Modulator of Intestinal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases*, v. 34, n. 3, p. 202–209, 2016.
- 25 LANE, E. R.; ZISMAN, T. L.; SUSKIND, D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *Journal of Inflammation Research*, v. 10, p. 63–73, 2017.
- 26 NISHIDA, A. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, v. 11, n. 1, p. 1–10, fev. 2018.
- 27 MATSUOKA, K.; KANAI, T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathology*, v. 37, n. 1, p. 47–55, jan. 2015.
- 28 KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*, v. 146, n. 6, p. 1489–1499, maio 2014.
- 29 LIMKETKAI, B. N. et al. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, n. 7, 17 jul. 2020.
- 30 DERWA, Y. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 46, n. 4, p. 389–400, ago. 2017.
- 29 STEED, H. et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease: Clinical trial: synbiotic therapy in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 32, n. 7, p. 872–883, out. 2010.
- 31 BJARNASON, I.; SSISSON, G.; HAYEE, B. 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, jun. 2019.
- 32 FUJIMORI, S. et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 22, n. 8, p. 1199–1204, ago. 2007.
- 33 FEDORAK, R. N. et al. The Probiotic VSL#3 Has Anti-inflammatory Effects and Could Reduce Endoscopic Recurrence After Surgery for Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 13, n. 5, p. 928- 935.e2, maio 2015.
- 34 BOURREILLE, A. et al. *Saccharomyces boulardii* Does Not Prevent Relapse of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 11, n. 8, p. 982–987, ago. 2013.
- 35 CHERMESH, I. et al. Failure of Synbiotic 2000 to Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 52, n. 2, p. 385–389, 30 jan. 2007.

- 36 LORENTZ, A.; MÜLLER, L. Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Adulthood: A Systematic Review. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, v. 31, n. 1, p. 74–84, 19 mar. 2022.
- 37 MARTEAU, P. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebocontrolled GETAID trial. *Gut*, v. 55, n. 6, p. 842–847, 1 jun. 2006.
- 38 PRANTERA, C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curativeresection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG* Gut, v. 51, n. 3, p. 405–409, 1 set. 2002.
- 39 RAHIMI, R. et al. A Meta-Analysis on the Efficacy of Probiotics for Maintenance of Remission and Prevention of Clinical and Endoscopic Relapse in Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 53, n. 9, p. 2524–2531, set. 2008.
- 40 PLEIN, K. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea--a pilot study. *Z Gastroenterology*. 31 fev. 1993.
- 41 HEDIN, C. R. et al. Prebiotic fructans have greater impact on luminal microbiology and CD3+ T cells in healthy siblings than patients with Crohn's disease: A pilot study investigating the potential for primary prevention of inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, v. 40, n. 8, p. 5009–5019, ago. 2021.
- 42 GARCIA VILELA, E. et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 43, n. 7, p. 842–848, jan. 2008
- 43 MCFARLAND, L. V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology*, v. 16, n. 18, p. 2202, 2010.
- 44 KAUR, L. et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, 2020.
- 45 TAMAKI, H. et al. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, v. 28, n. 1, p. 67–74, jan. 2016.
- 45 TURSI, A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 105, n. 10, p. 2218–2227, out. 2010.
- 46 SOOD, A. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, v. 7, n. 11, p. 1202–1209, nov. 2009
- 47 BIBILONI, R. et al. VSL#3 Probiotic-Mixture Induces Remission in Patients with Active Ulcerative Colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 100, n. 7, p. 1539–1546, jul. 2005.
- 48 REMBACKEN, B. J. et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet (London, England)*, v. 354, n. 9179, p. 635–639, 21 ago. 1999.

- 49 FUCHSSTEINER et al., Austrian Guidelines for nutrition in IBD, *Gastroenterology*, 42: 376-386, 2014
- 50 PETERSEN, A. M. et al. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: A double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 8, n. 11, p. 1498–1505, nov. 2014.
- 51 ZOCCO, M. A. et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 23, n. 11, p. 1567–1574, 1 jun. 2006.
- 52 KRUIS, W et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine *Gut* vol. 53,11 (2004): 1617-23.
- 53 NAIDOO K, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12). Published 2011 Dec 7.
- 54 IHEOZOR-EJIOFOR Z, et al., Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD007443. Published 2020 Mar 4
- 55 GIONCHETTI, P. et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, v.119, n. 2, p. 305–309, ago. 2000.
- 56 MIMURA, T. et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*, v. 53, n. 1, p. 108–114, jan. 2004.
- 57 YOSHIMATSU, Y. et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, v. 21, n. 19, p. 5985–5994, 21 maio 2015.
- 58 HEGAZY, S. K.; EL-BEDEWY, M. M. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF- κ B activation in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, v. 16, n. 33, p. 4145–4151, 7 set. 2010.
- 59 CUI, H.-H. et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 10, n. 10, p. 1521–1525, 15 maio 2004.
- 60 WILDT, S. et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*, v. 5, n. 2, p. 115–121, abr. 2011.
- 61 SANBORN, V. et al. Randomized Clinical Trial Examining the Impact of *Lactobacillus rhamnosus* GG Probiotic Supplementation on Cognitive Functioning in Middle-aged and Older Adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*. n.16, pag. 2765-2777. nov. 2020
- 62 FURRIE E, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 2005;54(2):242-249.
- 63 ALTUN, H. K.; YILDIZ, E. A.; AKIN, M. Effects of synbiotic therapy in mild-to-moderately active ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, v. 30, n. 4, p. 313–320, abr. 2019.
64. MANSOURIPOUR, S; ESFANDIARI, Z.; NATEGHI, L. The effect of heat process on survival and increased viability of probiotic by microencapsulation: a review. *Scholars Research Library. Annals of Biological Research*, 4 (4): 83-87, 2013.

6.3 Considerações finais

Após a defesa desta dissertação de mestrado e análise das considerações da banca examinadora, está previsto o desenvolvimento de um infográfico que resuma as recomendações disponíveis no protocolo, facilitando a consulta. Em seguida, a pesquisa de pesquisa vai trabalhar no *layout* do documento. Em seguida, o protocolo será disponibilizado na forma digital para consulta gratuita no site do PPGSAN da UNIRIO ou diretamente pelo link:

<http://www.unirio.br/prae/ppgsan/protocolo-para-suplementacao-de-prebioticos-probioticos-e-simbioticos-para-adultos-com-doenca-inflamatoria-intestinal>

Um artigo científico com o processo de desenvolvimento do protocolo será elaborado para contribuir para a divulgação científica. Inicialmente, o instrumento será utilizado nos atendimentos realizados por nutricionistas no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG. Posteriormente, será divulgado em outras unidades especializadas para o tratamento da DII e em unidades básicas de saúde. O mesmo poderá atender à prática profissional de diversos profissionais de saúde, além do nutricionista.

REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO

- ADAK, A.; KHAN, M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 3, p. 473–493, fev. 2019.
- ALTOMARE, A. et al. Gut mucosal-associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than faecal microbiota. **Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver**, v. 51, n. 5, p. 648–656, maio 2019.
- ARAI, S. et al. Recent Trends in Functional Food Science and the Industry in Japan. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 66, n. 10, p. 2017–2029, jan. 2002.
- ARANHA, A. V.; BRAZIL (EDS.). **Fome Zero: uma história brasileira**. Brasília: Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome, 2010.
- BACK, I. R. et al. BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 54, n. 2, p. 109–114, 16 mar. 2017.
- BAJER, L. et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 25, p. 4548–4558, 7 jul. 2017.
- BARBERIO, B. et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 6, n. 5, p. 359–370, maio 2021.
- BAUMGART, D. C.; CARDING, S. R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **The Lancet**, v. 369, n. 9573, p. 1627–1640, maio 2007.
- BELLAGUARDA, E.; CHANG, E. B. IBD and the Gut Microbiota—from Bench to Personalized Medicine. **Current Gastroenterology Reports**, v. 17, n. 4, p. 15, abr. 2015.
- BELLUCCI JÚNIOR, J. A.; MATSUDA, L. M. Construção e validação de instrumento para avaliação do Acolhimento com Classificação de Risco. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 65, n. 5, p. 751–757, out. 2012.
- BENJAMIN, J. L. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. **Gut**, v. 60, n. 7, p. 923–929, 1 jul. 2011.
- BEST, W. R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**, v. 70, n. 3, p. 439–444, mar. 1976a.
- BEST, W. R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**, v. 70, n. 3, p. 439–444, mar. 1976b.
- BILSKI, J. et al. Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, p. 780, 26 nov. 2019.
- BIRAGYN, A.; FERRUCCI, L. Gut dysbiosis: a potential link between increased cancer risk in ageing and inflammaging. **The Lancet. Oncology**, v. 19, n. 6, p. e295–e304, jun. 2018.
- BISCHOFF, S. C. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 3, p. 632–653, mar. 2020.
- BLAIN, A. et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. **Clinical Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 51–57, fev. 2002a.

- BLAIN, A. et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. **Clinical Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 51–57, fev. 2002b.
- BOMBA, A. et al. Improvement of the probiotic effect of micro-organisms by their combination with maltodextrins, fructo-oligosaccharides and polyunsaturated fatty acids. **British Journal of Nutrition**, v. 88, n. S1, p. S95–S99, set. 2002.
- BRASIL, LEI ORGANICA DE SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL. Disponível em: <<http://www4.planalto.gov.br/consea/conferencia/documentos/lei-de-seguranca-alimentar-e-nutricional>>. Acesso em: 17 nov. 2020.
- BRASIL. LEI Nº 11.346, de 15 de setembro de 2006. Brasília. 2006
- BRASIL. Plano Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (PLANSAN). CAISAN. Brasília. 2011
- BRASIL. Informe DHANA: Autoritarismo, Negação de Direitos e Fome. Brasília. 2019
- BROTHERTON, C. S. et al. A High-Fiber Diet May Improve Bowel Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Crohn Disease: **Gastroenterology Nursing**, v. 37, n. 3, p. 206–216, 2014.
- BURNHAM, K. P.; OVERTON, W. S. Robust Estimation of Population Size When Capture Probabilities Vary Among Animals. **Ecology**, v. 60, n. 5, p. 927–936, out. 1979.
- CASANOVA, M. J. et al. Prevalence of Malnutrition and Nutritional Characteristics of Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 12, p. 1430–1439, 4 dez. 2017.
- CASTRO, A., REZENDE, E M. Técnica Delphi e seu uso na pesquisa de enfermagem: revisão bibliográfica. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 13, n. 3, 429-434, jul./set., 2009.
- CHAO, A. Estimating the Population Size for Capture-Recapture Data with Unequal Catchability. **Biometrics**, v. 43, n. 4, p. 783, dez. 1987.
- CHAO, A. et al. Abundance-Based Similarity Indices and Their Estimation When There Are Unseen Species in Samples. **Biometrics**, v. 62, n. 2, p. 361–371, jun. 2006.
- CHAO, A.; LEE, S.-M. Estimating the Number of Classes via Sample Coverage. **Journal of the American Statistical Association**, v. 87, n. 417, p. 210–217, mar. 1992.
- CHEN, M.; FENG, Y.; LIU, W. Efficacy and safety of probiotics in the induction and maintenance of inflammatory bowel disease remission: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 11, p. 11821–11829, nov. 2021.
- CHIBA, M. High Amount of Dietary Fiber Not Harmful But Favorable for Crohn Disease. **The Permanente Journal**, p. 58–61, 1 fev. 2015.
- CRUZ-LEBRÓN, A. et al. Decreased Enteric Bacterial Composition and Diversity in South American Crohn's Disease Vary With the Choice of Treatment Strategy and Time Since Diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 14, n. 6, p. 791–800, 9 jul. 2020.
- DAMIÃO & PARENTE. Diretriz sobre colite ulcerativa. *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*. v. 5n. 1, 2019
- DALL'OGGIO, V. M. et al. Epidemiological profile of inflammatory bowel disease in Caxias do Sul, Brazil: a cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 138, n. 6, p. 530–536, dez. 2020.

- DENT, M. Professional judgement and the role of clinical guidelines and evidence-based medicine (EBM): Netherlands, Britain and Sweden. **Journal of Interprofessional Care**, v. 13, n. 2, p. 151–164, jan. 1999.
- DERRIEN, M.; BELZER, C.; DE VOS, W. M. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. **Microbial Pathogenesis**, v. 106, p. 171–181, maio 2017.
- DESAI, M. S. et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. **Cell**, v. 167, n. 5, p. 1339–1353.e21, nov. 2016.
- DICULESCU, M.; MANUC, T.-E.; MANUC, M. Recent insights into the molecular pathogenesis of Crohn's disease: a review of emerging therapeutic targets. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, p. 59, mar. 2016.
- DILLY, R. DOS S. et al. Nutritional status and consumption of inflammatory and anti-inflammatory foods by patients with inflammatory bowel diseases. **Journal of Coloproctology**, v. 40, n. 02, p. 099–104, jun. 2020.
- DIESTEL, C. SANTOS, M. DOS; ROMI, M. Tratamento Nutricional nas Doenças Inflamatórias Intestinais. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 11, n. 4, 2012.
- ESSER, N. et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 105, n. 2, p. 141–150, ago. 2014.
- FALONY, G. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. **Science**, v. 352, n. 6285, p. 560–564, 29 abr. 2016.
- FAYOL-MESSAOUDI, D. et al. pH-, Lactic Acid-, and Non-Lactic Acid-Dependent Activities of Probiotic Lactobacilli against *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 71, n. 10, p. 6008–6013, out. 2005.
- FERNÁNDEZ-BAÑARES, F. et al. Randomized Clinical Trial of Plantago Ovata Seeds (Dietary Fiber) As Compared With Mesalamine in Maintaining Remission in Ulcerative Colitis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 94, n. 2, p. 427–433, fev. 1999.
- FEUERSTEIN, J. D.; CHEIFETZ, A. S. Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 89, n. 11, p. 1553–1563, nov. 2014.
- FLORES, A. et al. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 60, n. 8, p. 2436–2445, ago. 2015a.
- FLORES, A. et al. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 60, n. 8, p. 2436–2445, ago. 2015b.
- FLYNN, S.; EISENSTEIN, S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. **Surgical Clinics of North America**, v. 99, n. 6, p. 1051–1062, dez. 2019.
- GARDINER, K. R.; DASARI, B. V. M. Operative Management of Small Bowel Crohn's Disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 87, n. 3, p. 587–610, jun. 2007.
- GASPARINI, R. G.; SASSAKI, L. Y.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 11, p. 423–429, 2018.
- GEDIIB, Grupo de Estudos em Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, Diretrizes de Doença de Crohn, *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*, v. 4, n. 1, ISSN 2359-3083, 2018.

GEDIIB, Grupo de Estudos em Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, Diretrizes de Retocolite Ulcerativa, *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*, v. 5, n. 1, ISSN 2359-3083, 2019.

GIBSON, G. R. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491–502, ago. 2017.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401–1412, 1 jun. 1995.

GIONCHETTI, P. et al. High-Dose Probiotics for the Treatment of Active Pouchitis. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 50, n. 12, p. 2075–2084, dez. 2007.

GOMES, A. C. et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial: Probiotic Mix and Abdominal Adiposity. **Obesity**, v. 25, n. 1, p. 30–38, jan. 2017.

GONG, D. et al. Involvement of Reduced Microbial Diversity in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2016, p. 1–7, 2016a.

GUAN, Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2019, p. 1–16, 1 dez. 2019.

HALLERT, C.; KALDMA, M.; PETERSSON, B. G. Ispaghula Husk May Relieve Gastrointestinal Symptoms in Ulcerative Colitis in Remission. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 7, p. 747–750, 1 jan. 1991.

HANAI, H. et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 13, n. 5, p. 643–647, maio 2004.

HARPER, J. W.; ZISMAN, T. L. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 35, p. 7868, 2016a.

HARPER, J. W.; ZISMAN, T. L. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 35, p. 7868, 2016b.

HARTMAN, C.; ELIAKIM, R.; SHAMIR, R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 21, p. 2570, 2009.

HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. **The Lancet**, v. 315, n. 8167, p. 514, mar. 1980.

HASS, D. et al. The Impact of Increased Body Mass Index on the Clinical Course of Crohn's Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 4, p. 482–488, abr. 2006.

HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–514, ago. 2014.

HOU, J. K.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. **American Journal of Gastroenterology**, v. 106, n. 4, p. 563–573, abr. 2011.

- HOU, J. K.; LEE, D.; LEWIS, J. Diet and Inflammatory Bowel Disease: Review of Patient-Targeted Recommendations. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 10, p. 1592–1600, out. 2014.
- HUTTENHOWER, C. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, v. 486, n. 7402, p. 207–214, jun. 2012.
- KAKODKAR, S.; MUTLU, E. A. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 4, p. 745–767, dez. 2017.
- KAMP, K. J. et al. Self-Management Through Social Support Among Emerging Adults With Inflammatory Bowel Disease. **Nursing Research**, v. 68, n. 4, p. 285–295, jul. 2019.
- KAPLAN, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 12, p. 720–727, dez. 2015.
- KAYO, Eduardo Kazuo e SECURATO, José Roberto. Método Delphi: fundamentos, críticas e vieses. *Caderno de Pesquisas em Administração*, v. 1, n. 4, p. 51-61, 1997Tradução . . Acesso em: 11 fev. 2023.
- KHALILI, H. et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn’s disease: results from two large prospective cohort studies. **Gut**, v. 69, n. 9, p. 1637–1644, set. 2020.
- KHAN, I. et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. **Pathogens**, v. 8, n. 3, p. 126, 13 ago. 2019.
- KIM, D. H.; CHEON, J. H. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. **Immune Network**, v. 17, n. 1, p. 25–40, fev. 2017.
- KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1489–1499, maio 2014.
- KRUIS, W. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. **Gut**, v. 53, n. 11, p. 1617–1623, 1 nov. 2004.
- LAMB, C. A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 68, n. Suppl 3, p. s1–s106, dez. 2019.
- LANE, E. R.; ZISMAN, T. L.; SUSKIND, D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. **Journal of Inflammation Research**, v. 10, p. 63–73, 2017.
- LANFRANCHI, G. A. et al. Assessment of nutritional status in Crohn’s disease in remission or low activity. **Hepato-Gastroenterology**, v. 31, n. 3, p. 129–132, jun. 1984.
- LEVIN, R. F.; LEWIS-HOLMAN, S. Developing Guidelines for Clinical Protocol Development. **Research and Theory for Nursing Practice**, v. 25, n. 4, p. 233–237, 2011.
- LI, J. et al. Functional Impacts of the Intestinal Microbiome in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 1, p. 139–153, jan. 2015.

- LO PRESTI, A. et al. Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1655, 17 jul. 2019.
- LOMER, M. C. E. et al. A multicentre Study of Nutrition Risk Assessment in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease Attending Outpatient Clinics. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 1, p. 18–23, 2019a.
- LOMER, M. C. E. et al. A multicentre Study of Nutrition Risk Assessment in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease Attending Outpatient Clinics. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 1, p. 18–23, 2019b.
- LOPETUSO, L. R. et al. Gut Microbiota: A Key Modulator of Intestinal Healing in Inflammatory Bowel Disease. **Digestive Diseases**, v. 34, n. 3, p. 202–209, 2016.
- LOPES, M. R. R., André Castro Lyra, Vanessa Rosa Oliveira, Fernanda Gom.,-
RESTRICCIÓN DE PRODUCTOS LÁCTEOS; UNA REALIDAD EN PACIENTES CON.
NUTRICION HOSPITALARIA, n. 3, p. 575–581, 1 mar. 2014.
- LOSURDO, G. et al. Prevalence and associated factors of obesity in inflammatory bowel disease: A case-control study. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 47, p. 7528–7537, 21 dez. 2020.
- MAGRO, D. O. et al. Remission in Crohn’s disease is accompanied by alterations in the gut microbiota and mucins production. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 13263, 13 set. 2019.
- MAGURRAN, A. E. *Measuring Biological Diversity*. 1., Auflage ed. New York, NY: John Wiley & Sons, 2013.
- MAK, W. Y. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 35, n. 3, p. 380–389, mar. 2020.
- MALIK, T. A. Inflammatory Bowel Disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 95, n. 6, p. 1105–1122, dez. 2015.
- MANICHANH, C. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn’s disease revealed by a metagenomic approach. **Gut**, v. 55, n. 2, p. 205–211, fev. 2006.
- MAHMUS, S. D. P. “Protocolos clínicos: adesão e aplicabilidade numa instituição hospitalar”. **Repositório digital UFRGS**. 2002
- MARANHÃO, D. D. A et al., “Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais”. **Santa Casa de São Paulo**, n. 9, vol. 103. 2015
- MARCEAU, C. et al. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: A case-matched study in 88 patients. **Surgery**, v. 141, n. 5, p. 640–644, maio 2007.
- MARKOWIAK, P.; ŚLIŻEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 1021, 15 set. 2017.
- MARQUES, J. B. V.; FREITAS, D. DE. Método DELPHI: caracterização e potencialidades na pesquisa em Educação. **Pro-Posições**, v. 29, p. 389–415, ago. 2018.
- MATSUOKA, K.; KANAI, T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. **Seminars in Immunopathology**, v. 37, n. 1, p. 47–55, jan. 2015.
- MICHAIL, S. et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 18, n. 10, p. 1799–1808, out. 2012.

- MIELE, L. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 49, n. 6, p. 1877–1887, jun. 2009.
- LOPES, M. R. R., André Castro Lyra, Vanessa Rosa Oliveira, Fernanda Gom,-. RESTRICCIÓN DE PRODUCTOS LÁCTEOS; UNA REALIDAD EN PACIENTES CON. **NUTRICION HOSPITALARIA**, n. 3, p. 575–581, 1 mar. 2014.
- MOZAFFARI, H. et al. Dietary intake of fish, n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **European Journal of Nutrition**, v. 59, n. 1, p. 1–17, fev. 2020.
- MYLONAKI, M. et al. Molecular Characterization of Rectal Mucosa-Associated Bacterial Flora in Inflammatory Bowel Disease: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 11, n. 5, p. 481–487, maio 2005.
- NAGALINGAM, N. A.; LYNCH, S. V. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 18, n. 5, p. 968–984, maio 2012a.
- NAGALINGAM, N. A.; LYNCH, S. V. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 18, n. 5, p. 968–984, maio 2012b.
- NEMOTO, H. et al. Reduced Diversity and Imbalance of Fecal Microbiota in Patients with Ulcerative Colitis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 57, n. 11, p. 2955–2964, nov. 2012.
- NG, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, dez. 2017.
- NISHIDA, A. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clinical Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 1, p. 1–10, fev. 2018.
- NÓBREGA, V. G. et al. THE ONSET OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 3, p. 290–295, set. 2018.
- OSBORNE, J. et al. What ?ideas-about-science? should be taught in school science? A Delphi study of the expert community. **Journal of Research in Science Teaching**, v. 40, n. 7, p. 692–720, set. 2003.
- OTT, S. J. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 53, n. 5, p. 685–693, 1 maio 2004.
- OTTMAN, N. et al. Pili-like proteins of Akkermansia muciniphila modulate host immune responses and gut barrier function. **PLOS ONE**, v. 12, n. 3, p. e0173004, 1 mar. 2017.
- PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 4, p. 1197–1206, 28 jan. 2015.
- PEYRIN-BIROULET, L. et al. The Natural History of Adult Crohn’s Disease in Population-Based Cohorts. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 2, p. 289–297, fev. 2010a.
- PNG, C. W. et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 11, p. 2420–2428, nov. 2010.
- PRASAD, M. et al. The availability of clinical protocols in US teaching intensive care units. **Journal of Critical Care**, v. 25, n. 4, p. 610–619, dez. 2010.

PRINGLE, P. L. et al. Sa1230 Body Mass Index, Genetic Susceptibility, and Risk of Complications Among Individuals With Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 148, n. 4, p. S-264, abr. 2015.

PULLEY, J. et al. Malnutrition and quality of life among adult inflammatory bowel disease patients. **JGH Open**, v. 4, n. 3, p. 454–460, jun. 2020.

QIN, X. Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 15, p. 1708, 2012.

QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 259–264, jul. 2019.

QUARESMA, A. B. et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 13, 1 se. 2022

QUINCE, C. et al. Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children With Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. **American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 12, p. 1718–1729, dez. 2015.

REMBACKEN, B. et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. **The Lancet**, v. 354, n. 9179, p. 635–639, ago. 1999.

ROCHA, R. et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 5, p. 676–679, 17 jul. 2008.

ROCHA, R.; DE J SANTOS, G.; SANTANA, G. Influence of nutritional status in the postoperative period of patients with inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 5, p. 90–99, 5 set. 2021a.

ROCHA, R.; DE J SANTOS, G.; SANTANA, G. Influence of nutritional status in the postoperative period of patients with inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 5, p. 90–99, 5 set. 2021b.

ROCHA, R.; DE J SANTOS, G.; SANTANA, G. Influence of nutritional status in the postoperative period of patients with inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 5, p. 90–99, 5 set. 2021c.

ROCHA, R.; DE J SANTOS, G.; SANTANA, G. Influence of nutritional status in the postoperative period of patients with inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 5, p. 90–99, 5 set. 2021d.

ROOKS, M. G. et al. Gut microbiome composition and function in experimental colitis during active disease and treatment-induced remission. **The ISME Journal**, v. 8, n. 7, p. 1403–1417, jul. 2014a.

ROOKS, M. G. et al. Gut microbiome composition and function in experimental colitis during active disease and treatment-induced remission. **The ISME Journal**, v. 8, n. 7, p. 1403–1417, jul. 2014b.

ROSENBAUM, M.; KNIGHT, R.; LEIBEL, R. L. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 9, p. 493–501, set. 2015.

RYAN, T. P.; MILLER, W. Design and performance of a high speed driver circuit for PIN diode switches used in microwave hyperthermia. **Journal of Biomedical Engineering**, v. 11, n. 2, p. 130–132, mar. 1989.

SCHLEY, P. D.; FIELD C.J.. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. **British Journal of Nutrition**, v. 87, n. 6, p. 221–230, 1 maio 2002.

SANTANA, P. T. et al. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3464, 23 mar. 2022. SCHNEID, S. L. S. et al. Protocolos clínicos embasados em evidências: a experiência do Grupo Hospitalar Conceição, **Revista AMRIGS**. p.104-114 2003.

SCHWIERTZ, A. Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease. Preface. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 902, p. v, 2016.

SELVARATNAM, S. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 47, p. 6866–6875, 21 dez. 2019.

SEMINERIO, J. L. et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 12, p. 2857–2863, dez. 2015a.

SEMINERIO, J. L. et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 12, p. 2857–2863, dez. 2015b.

SHA, S. et al. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 75, n. 3, p. 245–251, mar. 2013.

SHEEHAN, D.; SHANAHAN, F. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 1, p. 143–154, mar. 2017.

SICHERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, v. 18, n. 10, p. 1649–1659, out. 1998.

SIEGEL, C. A. et al. Development of an index to define overall disease severity in IBD. **Gut**, v. 67, n. 2, p. 244–254, fev. 2018.

SINGH, R. K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 1, p. 73, dez. 2017.

SINGH, S. et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 47, n. 2, p. 162–175, jan. 2018.

SIVIERI, K. et al. Prebiotic Effect of Fructooligosaccharide in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME® Model). **Journal of Medicinal Food**, v. 17, n. 8, p. 894–901, 1 ago. 2014.

SOUSA GUERREIRO, C. et al. A Comprehensive Approach to Evaluate Nutritional Status in Crohn's Patients in the Era of Biologic Therapy: A Case-Control Study. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 11, p. 2551–2556, nov. 2007.

STEED, H. et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease:

Clinical trial: synbiotic therapy in Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 32, n. 7, p. 872–883, out. 2010.

SWANSON, K. S. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 11, p. 687–701, nov. 2020.

THE INTERNATIONAL IBD GENETICS CONSORTIUM (IIBDGC) et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 119–124, nov. 2012a.

THE INTERNATIONAL IBD GENETICS CONSORTIUM (IIBDGC) et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 119–124, nov. 2012b.

TOMAZINI, C. G.; LEITE, C. K. DA S. Programa Fome Zero e o paradigma da segurança alimentar: ascensão e queda de uma coalizão? **Revista de Sociologia e Política**, v. 24, n. 58, p. 13–30, jun. 2016.

TONG, M. et al. A Modular Organization of the Human Intestinal Mucosal Microbiota and Its Association with Inflammatory Bowel Disease. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. e80702, 19 nov. 2013.

URBANO, A. P. S. et al. Nutritional intake according to injury extent in ulcerative colitis patients. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 26, n. 5, p. 445–451, out. 2013.

VADAN, R. et al. The prevalence of malnutrition and the evolution of nutritional status in patients with moderate to severe forms of Crohn's disease treated with Infliximab. **Clinical Nutrition**, v. 30, n. 1, p. 86–91, fev. 2011.

VALDES, A. M. et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. **BMJ**, p. k2179, 13 jun. 2018a.

VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. DE C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 1, p. 20–25, mar. 2009.

VIDARSDOTTIR, J. B. et al. A cross-sectional study on nutrient intake and -status in inflammatory bowel disease patients. **Nutrition Journal**, v. 15, n. 1, p. 61, 8 jun. 2016.

PRISCO, V.; IANNACCONE, V. Valutazione della qualità di vita dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali: studio delle varianti psicopatologiche. **Recenti Progressi in Medicina**, n. 2017Febbraio, 1 fev. 2017.

VIVAN, T. K.; SANTOS, B. M.; SANTOS, C. H. M. DOS. Quality of life of patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Coloproctology**, v. 37, n. 04, p. 279–284, dez. 2017.

WĘDRYCHOWICZ, A.; ZAJĄC, A.; TOMASIK, P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 1045–1066, 21 jan. 2016.

WENG, Y. J. et al. Correlation of diet, microbiota and metabolite networks in inflammatory bowel disease. **Journal of Digestive Diseases**, v. 20, n. 9, p. 447–459, set. 2019.

WHITTAKER, R. H. EVOLUTION AND MEASUREMENT OF SPECIES DIVERSITY. **TAXON**, v. 21, n. 2–3, p. 213–251, maio 1972.

WILLING, B. P. et al. A Pyrosequencing Study in Twins Shows That Gastrointestinal Microbial Profiles Vary With Inflammatory Bowel Disease Phenotypes. **Gastroenterology**, v. 139, n. 6, p. 1844- 1854.e1, dez. 2010.

WRIGHT, E. K.; DING, N. S.; NIEWIADOMSKI, O. Management of inflammatory bowel disease. **Medical Journal of Australia**, v. 209, n. 7, p. 318–323, out. 2018.

ZALTMAN, C. et al. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 2, p. 208–223, 14 jan. 2021.

ZIPPI, M. et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 46, p. 17463–17467, 14 dez. 2014.

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Chocolate em Pó ou Nescau	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolate Barra (30g) ou Bombom	1 unidade <input type="radio"/>	2 unidades <input type="radio"/>	3 unidades <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pudim ou Doce	1 pedaço <input type="radio"/>	2 pedaços <input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refrigerantes	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café	1 xícara <input type="radio"/>	2 xícaras <input type="radio"/>	3 xícaras <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Suco da Fruta ou da Polpa	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mate	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinho	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cerveja (copo)	1 ou 2 <input type="radio"/>	3 ou 4 <input type="radio"/>	5 ou 6 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outras Bebidas Alcoólicas	1 dose <input type="radio"/>	2 doses <input type="radio"/>	3 doses <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carnes ou Peixes conservados em sal: bacalhau, carne seca, etc.				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frios como mortadela, salame, presuntada				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Churrasco				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

01. Utiliza com maior frequência:

Manteiga Margarina Ambas Não utiliza

02. Se utiliza margarina, ela é light?

Não Sim Não Sei Não utiliza

03. Utiliza com maior frequência:

Leite desnatado Leite semidesnatado Leite integral Não utiliza

04. Utiliza com maior frequência, Queijo, Requeijão ou Iogurte:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

05. Utiliza com maior frequência Refrigerante:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

06. Com que frequência coloca sal no prato de comida?

Nunca Prova e coloca, se necessário Quase sempre

07. Com que frequência retira pele do frango ou gordura da carne?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

08. Utiliza adoçante em café, chá, sucos, etc?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

APÊNDICE 1



ORIENTAÇÕES PARA COLETA DE FEZES

No dia da consulta no HUGG, colete as fezes em um coletor universal estéril.



Como:

- A coleta deve ser feita no dia anterior à sua consulta no HUGG
- Primeiramente, higienize as mãos com água e sabão e seque-as.

1. Evacuar no recipiente.

OU

2. Evacuar em um papel toalha limpo e com a espátula, colocar uma pequena quantidade dentro coletor universal.

- Tampe e armazene na geladeira até a hora de sair de casa para ir ao HUGG.
- **Não necessita de uma grande quantidade de fezes**, pode ser pouca quantidade.

A CAMINHO DO HUGG:

- Para levar o coletor com a amostra ao HUGG, veja se o pote está bem fechado.
- Guarde-o dentro de um saco plástico com algumas pedras de gelo, para mantê-lo refrigerado.
- Entregue para a nutricionista na hora de sua consulta.

APÊNDICE 2



Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
CCBS - Escola de Nutrição
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal
Docentes responsáveis: Fabricia Junqueira e Thaís Ferreira
Mestranda: Daniela Cordeiro e Discente: Gabriele Bentes
Projeto de pesquisa: Avaliação da microbiota fecal de
indivíduos com doença inflamatória intestinal



DADOS PESSOAIS E SÓCIO-ECONÔMICOS		Matrícula no HUGG:	Data: / /
Nome:			
Acompanhado(a) pela Nutrição: (0) Não (1) Sim		1ª consulta: / /	Nº consultas:
Início do acompanhamento médico no HUGG: / /		Raça: (0) Branco (1) Não branco	
Data de Nasc.: / /		Sexo: (0) M (1) F	
Endereço:			
Cidade/Estado:		Telefones:	
Ocupação Principal:		Grau de escolaridade: anos	
Renda Familiar Total: R\$		Nº de pessoas para renda:	
HISTÓRIA CLÍNICA			
Diagnóstico: (0) Doença de Crohn (1) Retocolite ulcerativa (2) Indeterminado			
Mês/ano de diagnóstico: /			
Complicações da DII (atual ou pregressa): (0) Ressecção intestinal, segmento: (1) Fístula (2) Estenose intestinal (3) Megacólon tóxico (4) Outra			
Localização da doença:			
Apresenta outras comorbidades? (0) Não (1) Sim Quais?			
Tipo de parto que nasceu: () Vaginal () Cesárea () Não sabe informar			
ATIVIDADE DE DOENÇA			
DC			
<u>Número de evacuações líquidas na última semana:</u> _____			
<u>Dor abdominal na última semana:</u> (0) Ausente (1) leve (2) moderada (3) grave			
<u>Estado geral:</u> (0) ótimo (1) bom (2) regular (3) mau (4) péssimo			
<u>Número de sinais/sintomas associados (listar):</u> () artralgia/artrite () irite/uveíte () eritema nodoso/pioderma gangrenoso/aftas orais () Fissura anal, fístula ou abscesso () outras fístulas () febre			
<u>Consumo de antiarreico:</u> (0) não (1) sim			
<u>Massa abdominal:</u> (0) ausente (2) duvidosa (5) bem definida			
RCU			
<u>Número de evacuações diárias:</u> (0) Habitual (1) 1-2 vezes além (2) 3-4 vezes além (3) 5 ou mais vezes além			
<u>Sangramento retal:</u> (0) Ausente (1) Laivos de sangue em menos de metade das evacuações (2) Sangue vivo na maioria das evacuações (3) Evacuação apenas com sangue			
<u>Achados endoscópicos:</u> (0) Ausência de doença ou doença inativa (cicatriz) (1) Doença leve (eritema, redução do padrão vascular, leve friabilidade) (2) Doença moderada (eritema evidente, perda do padrão vascular, erosões) (3) Doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações)			
<u>Avaliação médica global:</u> (0) Normal (1) Doença leve (2) Doença moderada (3) Doença grave			
MEDICAÇÃO DE USO CORRENTE: () Sulfassalazina () Mesalazina () Azatioprina () Metotrexato () Infiximabe () Adalimumabe () Certolizumabe () Vedolizumabe () Antibiótico: () Probiótico: () Prebiótico: () Corticóide			
() Outros:			

Suplementos: () Fe () B12 () Ácido fólico () Vit D () Polivitamínico () Outros () Não usa		
ANAMNESE CLÍNICA		
Escala de Bristol: (1)Tipo 1 (2)Tipo 2 (3)Tipo 3 (4)Tipo 4 (5)Tipo 5 (6)Tipo 6 (7)Tipo 7		
Presença de sangue nas fezes: (0) Não (1) Sim		
Sintomas gastrointestinais: () Disfagia/Odinofagia () Náuseas () Vômitos () Pirose () Flatulência () Dor abdominal () Distensão abdominal () Tenesmo () Refluxo		
Estado geral: () Apatia () Palidez () Astenia () Cansaço		
Sensação de bem estar nos últimos 7 dias: (0) Bom (1) Um pouco abaixo da média (2) Ruim (3) Muito ruim (4) Terrível		
Prática exercício físico regular: (0) Não (1) Sim	Frequência:	Duração:
ETILISMO E TABAGISMO		
Etilista? (0) Não, nunca bebi (1) Não, parei (2) S < 1 vez/semana (3) S 1-3 vezes/semana (4) S ≥4x/semana		
Dose por vez: Obs: Dose de bebida alcoólica: cerveja = 330 ml, 1 lata, 1 copo ou 1 chopp; vinho = 100 ml ou 1 taça pequena; vodka, cachaça ou whisky = 30 ml ou 1 shot.		
Tabagismo? (0) Não, nunca fumei (1) Não, parei (2) Sim Quantidade por dia: (1 maço=20 cigarros)		
Ano de início do tabagismo: 01/01/ _____ Ano de fim do tabagismo: 01/01/ _____		
APETITE (0) Preservado (1) Reduzido (2) Aumentado		
Restrições alimentares: (0) Leite e derivados (1) Outros:		

AVALIAÇÃO LABORATORIAL (/2020)	ANTROPOMETRIA
Hemácias (M/uL)	Estatura (m)
Hemoglobina (g/dL)	Peso habitual (kg)
Hematócrito (%)	Peso atual (kg)
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	Perímetro da cintura (cm)
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	Perímetro do quadril (cm)
Glicemia (mg/dL)	Perímetro do pescoço (cm)
Triglicerídeos (mg/dL)	Perímetro da panturrilha (cm)
LDL (mg/dL)	BIOIMPEDÂNCIA
HDL (mg/dL)	Ângulo de fase
VLDL (mg/dL)	Capacitância
Colesterol total (mg/dL)	Biorresistência
Proteínas Totais (g/dL)	Reactância
Albumina (g/dL)	Massa gordura (kg)
Amilase (U/L)	Peso massa magra (kg)
Lipase (U/L)	Massa celular corporal (kg)
PCR (mg/dL)	Massa extracelular (kg)
VHS (mm/h)	MCC/ME
Calprotectina fecal	TMB (kcal/dia)
	Água intracelular (L)
	Água extracelular (L)
	Água corporal total (TBW, L)
	Água corporal total (%MM)

COLETA DAS FEZES - Data: / / Período: (0) Manhã (1) Tarde (3) Noite	
Código do tubo Neopropecta: 2008111836	
Nome da amostra (iniciais do nome):	Reembolso do pote: (0) Feito (1) Não aceitou

CLASSIFICAÇÃO DA ATIVIDADE DE DOENÇA

DC (CDAI; Best WR et al, 1976)

Número de evacuações líquidas na última semana: ____ (x2 = ____)

Dor abdominal na última semana: (0) Ausente (1) leve (2) moderada (3) grave (x5 = ____)

Estado geral: (0) ótimo (1) bom (2) regular (3) mau (4) péssimo (x7 = ____)

Número de sinais/sintomas associados (listar): () artralgia/artrite () irite/uveíte () eritema nodoso/pioderma gangrenoso/aftas orais () Fissura anal, fistula ou abscesso () outras fístulas () febre (x20 = ____, máx. 120)

Consumo de antiarreico: (0) não (1) sim (x30 = ____)

Massa abdominal: (0) ausente (2) duvidosa (5) bem definida (x10 = ____)

Déficit do hematócrito (47 para homens; 42 para mulheres): ____ (x6 = ____) Obs.: Se Hto > padrão, reduzir do total)

(Peso/Peso habitual) x 100 = ____ (x1 = ____) Obs.: Se peso for maior que o habitual, reduzir do total

TOTAL: (< 150) Remissão (150-250) Leve (250-350) Moderado (>350) Grave

RCU (Escore Mayo; Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. N Engl J Med 1987; 317 (26): 1625-9)

Número de evacuações diárias: (0) Habitual (1) 1-2 vezes além (2) 3-4 vezes além (3) 5 ou mais vezes além

Sangramento retal: (0) Ausente (1) Laivos de sangue em menos de metade das evacuações (2) Sangue vivo na maioria das evacuações (3) Evacuação apenas com sangue

Achados endoscópicos: (0) Ausência de doença ou doença inativa (cicatriz) (1) Doença leve (eritema, redução do padrão vascular, leve friabilidade) (2) Doença moderada (eritema evidente, perda do padrão vascular, erosões) (3) Doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações)

Avaliação médica global: (0) Normal (1) Doença leve (2) Doença moderada (3) Doença grave

SCORE TOTAL: (0) 0-2=Normal, remissão (1) 3-5=Atividade leve (2) 6-10=Atividade moderada (3) 11-12=Atividade grave

