

Terapia nutricional no prolongamento do período de remissão em pacientes com doença de *Crohn*: revisão sistemática de literatura

Nutritional therapy in prolonging the period of remission in patients with Crohn's disease: a systematic review of the literature

Terapia nutricional para prolongar el período de remisión en pacientes con enfermedad de Crohn: una revisión sistemática de la literatura

Recebido: 28/10/2022 | Revisado: 08/11/2022 | Aceitado: 09/11/2022 | Publicado: 16/11/2022

Ana Clara Rebelo Lago

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9563-2937>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: anaclaralago30032001@gmail.com

Rayza Maria Pereira Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2986-1392>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: rayzamaría066@gmail.com

Francisco Honeidy Carvalho Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8431-2022>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: azevedofhc@gmail.com

Resumo

A Doença de *Crohn* (DC) é uma doença inflamatória idiopática crônica que causa lesões saltadas e inflamação transmural da boca ao ânus. A prevalência da DC está aumentando em todo mundo em adultos e crianças, e para isso o estudo busca por terapias nutricionais que melhorem a qualidade de vida desses pacientes, e diminuindo os sintomas de diarreia, dor abdominal, sangramento retal, febre, perda de peso e fadiga. Objetivo: analisar a eficácia das intervenções nutricionais tanto para o tratamento quanto para o prolongamento da remissão dos portadores da Doença de *Crohn*. Metodologia: trata-se de uma revisão sistemática da literatura, através de buscas realizadas nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *National Library of Medicine (PubMed)*. Foram selecionados estudos originais, sem delimitações de linguagem ou temporalidade que atendessem a questão da pesquisa. Resultados e discussão: nos estudos examinados os tratamentos dietéticos obtiveram dados de eficácia da literatura para Nutrição Enteral Exclusiva (NEE) em crianças recém diagnosticadas com DC independentemente da idade, induz a remissão clínica no primeiro surto ou durante as recidivas, induz cicatrização da mucosa e transmural, tem efeito positivo na saúde óssea, associada a melhora do estado nutricional e melhora da atividade da doença. Considerações finais: os estudos revelaram evidências significativas com a Nutrição, desde a manipulação dietética até a Nutrição Enteral (NE), que desempenham um papel essencial no tratamento da DC.

Palavras-chave: Doença de *Crohn*; Terapia nutricional; Indução de remissão.

Abstract

Crohn's disease (DC) is a chronic inflammatory disease of unknown origin that causes injuries segmental and asymmetrical from the mouth to the anus. The prevalence of DC is increasing in the world in adults and children, and therefore this study seeks nutritional therapies that improve the quality of life of these patients, and decrease the symptoms of diarrhea, abdominal pain, rectal bleeding, fever, weight loss and fatigue. Objective: to analyze the effectiveness of nutritional interventions for the treatment and prolongation of low symptoms of Crohn's Disease. Methodology: this is a systematic literature review, searches in the Virtual Health Library (VHL) and National Library of Medicine (PubMed) databases. Original studies were selected, without language or temporality delimitations, taking into account the research question. Results and Discussion: In the studies examined, dietary treatments obtained efficacy data from the literature for Exclusive Enteral Nutrition (SEN) in children newly diagnosed with DC regardless of age, induces subclinical in the first outbreak or during relapses, induces mucosal healing and bowel wall, has a positive effect on bone structure, associated with improved nutritional status and disease stage. Final considerations: the studies revealed significant evidence with Nutrition, from dietary manipulation to Enteral Nutrition (EN), that play an essential role in the treatment of DC.

Keywords: Crohn's disease; Nutrition therapy; Remission induction.

Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida que cursa con lesiones en relieve y en la pared intestinal desde la boca hasta el ano. La prevalencia de EC está aumentando a nivel mundial tanto en adultos como en niños, por lo que este estudio busca terapias nutricionales que mejoren la calidad de vida de estos pacientes, y disminuyan los síntomas de diarrea, dolor abdominal, rectorragia, fiebre, pérdida de peso y fatiga. Objetivo: analizar la efectividad de las intervenciones nutricionales para el tratamiento y prolongación del período de reducción de los síntomas de la Enfermedad de Crohn. Metodología: se trata de una revisión sistemática de la literatura, búsquedas en las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed). Se seleccionaron estudios originales, sin delimitaciones de idioma o temporalidad, teniendo en cuenta la pregunta de investigación. Resultados y Discusión: En los estudios examinados, los tratamientos dietéticos obtuvieron datos de eficacia de la literatura para Nutrición Enteral Exclusiva (NEE) en niños recién diagnosticados de EC independientemente de la edad, induce subclínica en el primer brote o durante las recaídas, induce cicatrización de mucosa y pared intestinal, tiene un efecto positivo sobre la estructura ósea, asociado a la mejora del estado nutricional y del estadio de la enfermedad. Consideraciones finales: los estudios revelaron evidencia significativa con la Nutrición, desde la manipulación dietética hasta la Nutrición Enteral (NE), que juegan un papel fundamental en el tratamiento de la EC.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; Terapia nutricional; Inducción a la remisión.

1. Introdução

A Doença de *Crohn* (DC) é uma afecção inflamatória crônica idiopática envolvendo o trato gastrointestinal (TGI). A DC é uma condição para toda a vida, atualmente incurável, cuja história natural é caracterizada por períodos alternados de quiescência e surtos ativos de inflamação, progredindo para danos intestinais e subsequente morbidade considerável (Scarallo et al., 2021). Até o momento, aproximadamente 10% dos casos de DC são diagnosticados antes dos 17 anos do paciente, com uma aceleração progressiva da incidência nas últimas décadas. Quando surge durante a infância ou adolescência, a DC apresenta tipicamente um fenótipo mais extenso (Roberts et al., 2020).

A fisiopatologia exata da DC permanece indeterminada. Tem sido amplamente endossado que a etiologia multifatorial, incluindo uma interação entre fatores genéticos e ambientais, pode contribuir para a patogênese da DC. O progresso recente na ciência básica e clínica mudou a avaliação do papel de fatores não genéticos na suscetibilidade à Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) (Levine et al., 2018). Os sintomas da DC impactam diretamente na qualidade de vida dos pacientes, pois alteram seus hábitos alimentares, bem-estar psicológico e aspectos sociais, tais como relacionamentos, escola, trabalho e lazer. A DC apresenta importantes alterações nutricionais significativas, que estão relacionadas principalmente com a atividade da doença (Limketkai et al., 2019).

O aumento dramático na incidência de DII em países recém-industrializados mudando para hábitos alimentares ocidentais representa uma das principais pistas para a influência relevante de fatores ambientais, incluindo dieta, na patogênese da DII (Kaplan et al., 2021). As DII têm caráter crônico e ainda não têm cura, mas é possível controlar as exacerbações sintomatológicas por fármacos derivados da mesalazina, glicocorticoides, imunomoduladores e agentes biológicos (Souza et al., 2021).

2. Metodologia

As revisões sistemáticas são indicadas para confirmar se as práticas atuais são baseadas em evidências, para comprovar a qualidade das evidências, para solucionar possíveis conflitos em evidências que possam estar induzindo a práticas discordantes, identificar lacunas e tendências nas evidências, para orientar a tomada de decisão e desenvolver políticas (Munn et al., 2018). A pesquisa apresenta informações sobre a eficácia das intervenções dietéticas no prolongamento do período de remissão em pacientes com doença de *Crohn*.

Foi realizada uma busca das publicações/artigos, sem recorte temporal, utilizando duas bases de dados eletrônicas, Biblioteca Virtual de Saúde da (BVS) e portal *National Library of Medicine* (PUBMED). O acesso às bases de dados ocorreu

em 21 de fevereiro a partir do portal de periódicos da PUBMED e BVS. Foram utilizados descritores nos idiomas português “Doença de *Crohn*”, “Indução de Remissão” e “Terapia Nutricional”; e no idioma inglês “*Crohn Disease*”, “*Remission induction*”, “*Nutrition Therapy*” cadastrados nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A estratégia de busca será composta por *Strings* de busca utilizando termos obtidos a partir de DeCS e MeSH e palavras-chaves combinadas com os operadores booleanos (AND, OR, NOT).

Quadro 1 - *Strings* de buscas utilizadas nas pesquisas nas bases de dados.

Base de Dados	<i>Strings</i> de Busca
PUBMED	(<i>Crohn</i>) AND (<i>Remission induction</i>) AND (<i>Nutrition Therapy</i>)
BVS: (MEDLINE, LILACS)	((Doença de <i>Crohn</i>), AND (<i>Diet</i>)) OR (<i>Crohn</i>) AND (<i>Remission induction</i>) AND (<i>Nutrition</i>)

Fonte: Autores (2022).

Para formular a questão de pesquisa, foi utilizada a ferramenta PICo, na qual P é a População, I a variável de interesse e Co o contexto, desta forma, têm-se a seguinte estrutura P: Pacientes com doença de *Crohn*, I: Indução de Remissão, Co: Terapia Nutricional, resultando na questão norteadora: analisar a eficácia das intervenções nutricionais tanto para o tratamento quanto para o prolongamento da remissão dos portadores com Doença de *Crohn*. A extração dos dados foi realizada usando um formulário. As informações extraídas foram: título, ano de publicação, objetivo, principais evidências. Os dados serão analisados de acordo com a síntese temática, que é composta por três etapas (Thomas & Harden, 2008). Na primeira, os revisores, de forma independente, identificaram “códigos livres” linha a linha dos resultados dos estudos incluídos. Na segunda etapa, os códigos serão agrupados por similaridade para a construção de categorias. Na última e terceira etapa, as categorias serão analisadas e validadas por dois especialistas da área.

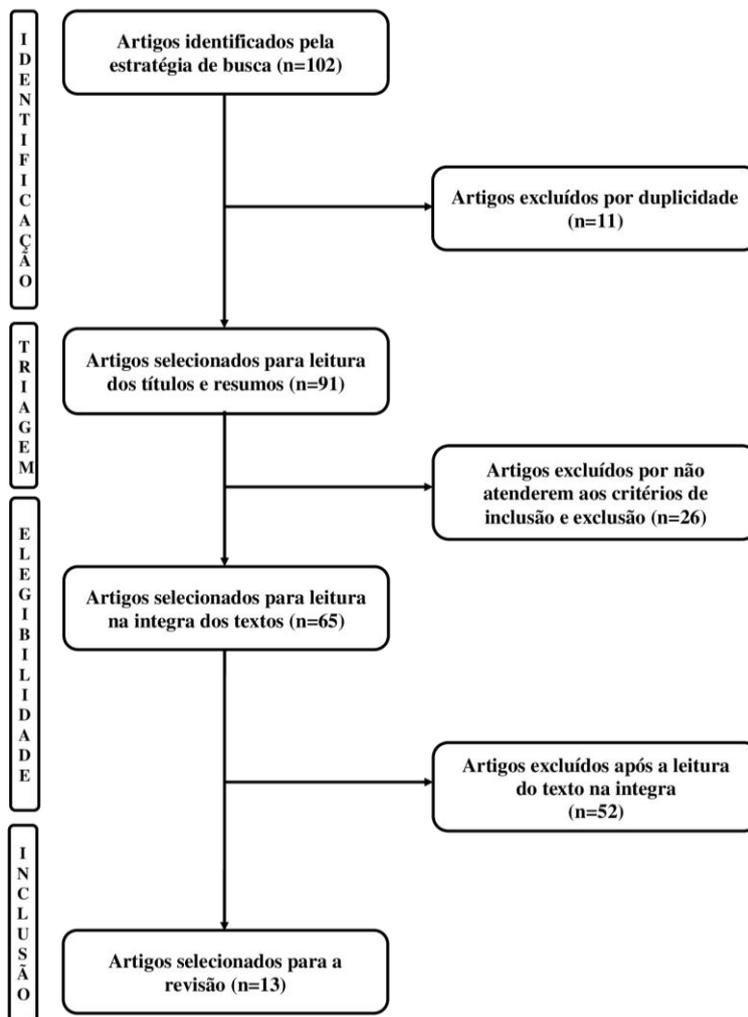
Quadro 2 - Estratificação da pergunta de pesquisa: estratégia PICo e descritores controlados.

PICo	Componentes	Descritor DECs / Mesh
P	Pacientes com doença de <i>Crohn</i>	<i>Doença de Crohn / Crohn Disease</i>
I	Indução de Remissão	Indução de Remissão/ <i>Remission Induction</i>
Co	Terapia nutricional	Terapia Nutricional / <i>Nutrition Therapy</i>

Fonte: Autores (2022).

As buscas foram realizadas no período de fevereiro de 2021 a outubro de 2022, onde inicialmente foram selecionados 102 artigos a partir dos descritores. Os critérios de inclusão foram: documentos do tipo artigo original, indexado nas bases de dados selecionados, sem delimitações de linguagem ou sem recorte temporal, com versão disponível *on-line* na íntegra identificando assuntos pertinentes à questão norteadora e nos critérios de exclusão foram: análises secundárias, editoriais, relatos de experiência, dissertações, teses e resumos de anais de congressos, estudos com resultados ambíguos, sem objetivo, com literatura cinzenta, revisões de literatura e os estudos duplicados nas bases de dados. Um fluxograma do PRISMA foi elaborado para ilustrar o processo de seleção destes estudos (Page et al., 2021).

Figura 1 - Fluxograma de prisma.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Para os resultados e discussões do presente estudo, foram selecionados 13 artigos com as evidências científicas sobre a eficácia das intervenções nutricionais tanto para o tratamento quanto para o prolongamento da remissão dos portadores da Doença de *Crohn* encontradas nos periódicos especializados por meio da aplicação das estratégias de busca com base nos critérios de inclusão e exclusão na qual sucedeu 91 artigos, cujo 26 foram excluídos por serem revisões e não apresentarem correlação com o tema, 52 após a leitura na íntegra e 11 por duplicidade. A descrição dos estudos que compuseram a amostra está disponível na Tabela 1, onde foram distribuídos por autor, ano e resultados em evidências.

Tabela 1 - Análise dos resultados das estratégias nutricionais para o tratamento da doença de *Crohn*:

AUTOR/ANO	RESULTADOS EM EVIDÊNCIAS
SVOLOS et al, 2019	O tratamento da doença de <i>Crohn</i> com dieta alimentar (TDCDA) replica as alterações da Nutrição Enteral Exclusiva (NEE).
MORICZI et al, 2020	A Nutrição Enteral Exclusiva (NEE) administrado por 6-8 semanas é eficaz para induzir a remissão clínica da Doença de Crohn (DC).
JOHNSON et al, 2006	Nutrição Enteral Total (NET) suprime a inflamação na doença de <i>Crohn</i> ativa, mas Nutrição Enteral Parcial (NEP) não.
SIGALL et al, 2021	A Dieta de exclusão e nutrição enteral exclusiva induzem uma resposta clínica rápida, em pacientes pediátricos com DC ativa.
LEVINE et al, 2019	A dieta da exclusão combinada com a nutrição enteral parcial foi mais eficaz para remissão sustentada do que a Nutrição Enteral Exclusiva (NEE).
SUSKIND et al, 2020	As dietas de exclusão foram associadas a uma melhor resolução da inflamação.
SZCZUBELEK et al, 2021	A dieta de exclusão da doença de <i>Crohn</i> (DEDC) é uma terapia eficaz para induzir a remissão na população adulta com DC.
SCOLARO et al, 2018	A deficiência de vitamina D está relacionada à atividade clínica e laboratorial das doenças inflamatórias intestinais.
MACMASTER et al, 2021	Em pacientes com DC foi obtido uma associação significativa entre a deficiência de zinco e o tempo da recidiva.
CHIBA et al, 2010	A dieta semi-vegetariana (DSV), foi altamente eficaz na prevenção de recidiva na DC.
DILLY et al, 2020	Os alimentos inflamatórios mais consumidos foram carne de gado e café e os anti-inflamatórios foram alho, azeite de oliva e batata doce.
FERREIRO et al, 2021	A dieta proteína do soro de leite hidrolisada (DPSLH) semi-elementar pode ser eficaz em melhorar o estado nutricional, a atividade da doença e a frequência das fezes na DC.
KANG et al, 2015	A terapia nutricional é eficaz para DC, pode melhorar o estado nutricional do paciente e demonstrou melhorar os níveis de albumina sérica.

Fonte: Autores (2022).

Svolos et al. (2019) compararam que o tratamento da doença de *Crohn* com dieta alimentar replica as alterações da NEE no microbioma, diminui a inflamação intestinal, é bem tolerado, e é potencialmente eficaz em pacientes com DC ativa, em adultos saudáveis teve melhor adesão e aceitabilidade do que a Nutrição enteral exclusiva (NEE). Já Moriczi et al. (2020) demonstraram dados de eficácia da literatura para NEE em crianças recém-diagnosticadas com DC independentemente da idade. A NEE induz a remissão clínica no primeiro surto ou durante as recidivas, induz cicatrização da mucosa e transmural, tem um efeito positivo no crescimento, na saúde óssea, no estado nutricional, e na qualidade de vida relacionada à saúde, sendo uma opção terapêutica para diminuir o risco de recaídas durante o seguimento, para evitar o tratamento com esteroides e para atualizar os calendários de vacinação desses pacientes antes de iniciar a terapia imunossupressora.

Jonhson et al. (2006) relataram que a Terapia Nutrição Enteral (TNE) convencional foi associada a uma taxa de remissão significativamente maior que a Nutrição Enteral Parcial (NEP). A TNE suprime a inflamação na doença de *Crohn* ativa, mas NEP não, a maioria dos estudos demonstraram as taxas de remissão na ordem de 60-70% com TNE. Tanto a TNE quanto o NEP levaram a uma redução no Índice de atividade da doença de *Cronh* em pediatria (IADCP), embora a redução com TNE tenha sido significativamente maior, isso sugere que a suplementação nutricional de longo prazo, embora benéfica

para alguns pacientes, provavelmente não suprimirá a inflamação e, assim, prevenirá a recaída da doença.

Sigall et al. (2021) analisaram que o tratamento dietético com NEE ou DEDC com NEP leva a uma rápida resposta clínica e redução da inflamação, e que não houve diferenças na resposta entre as duas dietas. Ambas as dietas levaram a uma taxa de resposta muito alta (> 80%) na semana 3. Entretanto, Levine et al. (2019) constataram que a dieta da exclusão de doença de *Crohn* e nutrição enteral parcial (DEDC + NEP) em comparação com o padrão de atendimento (NEE) em doença de *Crohn* pediátrica leve a moderada, mostraram que ambas as dietas foram associadas a taxas altas e comparáveis de remissão clínica e uma diminuição significativa e semelhante na inflamação na semana 6.

Suskind et al. (2020) analisaram um grupo com a dieta específica de carboidratos (DEC) que remove todos os grãos, produtos lácteos, exceto queijos duros e iogurte fermentado por 24 horas, açúcares e a maioria dos alimentos processados, por outro lado a dieta específica de carboidratos modificados (DECM) e dieta de alimentos integrais (DAI) removeu açúcares simples, lactose e alimentos processados, as dietas em questão mostraram uma melhora na carga inflamatória. Já Szczubelek et al. (2021) evidenciaram que a Dieta de exclusão de doença de *Crohn* (DEDC) após 6 e 12 semanas foi possível notar benefícios como redução dos marcadores inflamatórios e consequentemente melhora na qualidade de vida dos pacientes com DC.

De acordo com Scolaro et al. (2018) relataram que 63% da população estudada apresentavam deficiência de vitamina D, enquanto 37% se encontrava com níveis de suficiência, isso pode ser explicado pela baixa exposição diária à luz solar, má exposição do corpo devido ao vestuário e o uso frequente de protetores solares e sua deficiência tem sido apontada como fator de risco para surgimento de doenças autoimunes, como DC. Já Macmaster et al. (2021) 3 anos mais tarde mostraram que além da deficiência de vitamina D, houve também deficiência de zinco. Essas deficiências estão associadas como um marcador da atividade da doença, favorecendo que os pacientes fiquem mais propensos a sofrer piora da inflamação da mucosa, provocando má absorção intestinal, principalmente na fase ativa da doença.

Chiba et al. (2010) investigaram a dieta semi-vegetariana (DSV) associada com a taxa de remissão que foi mantida 100% em 1 ano e 92% em 2 anos, evidenciando que não houve efeito desfavorável da dieta em relação a remissão da doença de *Crohn*. Enquanto Dilly et al. (2019) mostraram que não houve alteração do estado nutricional com a frequência do consumo de alimentos inflamatórios e anti-inflamatórios, sugerindo assim mais estudos dada a importância da dietoterapia na doença inflamatória intestinal (DII). Entretanto, Ferreira et al. (2021) mostraram que a dieta da proteína do soro de leite hidrolisada (DPSLH) semi-elementar foi associada a melhora do estado nutricional e melhora da atividade da doença, a melhora significativa na atividade da doença foi observada após 12 semanas de tratamento nutricional.

Por outro lado Kang et al. (2015) relataram que o estado nutricional é pior nos pacientes com a doença de *Crohn* mais grave e podendo desempenhar assim um papel maior no desenvolvimento de condições nutricionais na DC e após 1 ano de tratamento o grupo que recebeu a nutrição enteral parcial de curta duração (NEPCD) obteve uma melhora significativa nos parâmetros nutricionais, porém mais estudos são necessários, pois pouco se sabe sobre os mecanismos específicos da nutrição enteral para o tratamento da doença.

De acordo com os autores os estudos houveram evidências que a Nutrição Enteral Exclusiva foi demonstrada ser o tratamento mais eficaz da indução da remissão na Doença de *Crohn*. A Nutrição Enteral Exclusiva é recomendada principalmente na terapia de primeira linha na redução da remissão pediátrica. Em contrapartida as demais estratégias citadas acima de Terapia Nutricional na sua forma exclusiva não houve evidências significativas, mas quando associadas a outras terapias nutricionais os autores demonstraram a redução de sintomas, porém, essas estratégias não foram eficazes a longo prazo.

4. Considerações Finais

Com base nos estudos analisados, torna-se evidente que os tratamentos dietéticos obtiveram resultados positivos na remissão da doença, entretanto a nutrição enteral exclusiva é mais eficaz em pacientes pediátricos com doença de *Crohn*, com resposta clínica e redução da inflamação, em relação ao crescimento, melhora na saúde óssea, estado nutricional e qualidade de vida, tendo em vista que são acometidos na fase de surto da doença. Os benefícios da NEE vão muito além da sua capacidade de induzir a remissão e sua capacidade de melhorar os índices antropométricos em pacientes com DC, também foi observado uma melhora significativa nos micronutrientes circulantes após o tratamento com a NEE.

Contudo, apesar das relevâncias são necessários mais estudos em larga escala, a fim de obter maior segurança sobre as evidências, de analisar a eficácia das intervenções nutricionais tanto para o tratamento quanto para o prolongamento da remissão dos portadores com Doença de *Crohn*. De fato, os resultados da literatura recente mostraram que ao lidar com pacientes acometidos pela DC, o manejo integral da doença deve ir além do controle rígido da inflamação e não pode deixar de melhorar o estado nutricional. Nessa perspectiva, direcionar simultaneamente as deficiências nutricionais, que comumente ocorrem em crianças com DC, com resolução da inflamação intestinal e a correção da disbiose intestinal podem proporcionar benefícios sinérgicos, minimizando os riscos e permitindo propor um tratamento farmacológico com mais qualidade de vida para os pacientes.

Após a análise dos resultados, sugerimos a busca de maiores números de artigo, mais bases de dados a serem utilizadas e avaliar os estudos conforme grau de impacto que cada um foi comentado, uma vez que contribuem para realizar avanços nas pesquisas e possibilitar uma melhora no tratamento de pacientes que possuam a Doença de Crohn.

Referências

- Chiba, M., Abe, T., Tsuda, H., Sugawara, T., Tsuda, S., Tozawa, H., Fujiwara, K., & Imai, H. (2010). Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World journal of gastroenterology*, 16(20), 2484–2495. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i20.2484>
- Dilly, R. dos S., et al. (2020) Nutritional status and consumption of inflammatory and anti-inflammatory foods by patients with inflammatory bowel diseases. *Journal of Coloproctology*. 40(2), 99-104. <<https://doi.org/10.1016/j.jcol.2019.10.006>>. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2019.10.006>.
- De Souza F. G., Prete, A. C. L., & Ribeiro, C. H. M. A. (2021). Adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com doenças inflamatórias intestinais: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(2), e4601. <https://doi.org/10.25248/reas.e4601.2021>.
- Ferreiro, B., Llopis-Salineró, S., Lardies, B., Granados-Colomina, C., & Milà-Villaróel, R. (2021). Clinical and Nutritional Impact of a Semi-Elemental Hydrolyzed Whey Protein Diet in Patients with Active Crohn's Disease: A Prospective Observational Study. *Nutrients*, 13(10), 3623. <https://doi.org/10.3390/nu13103623>
- Johnson, T., Macdonald, S., Hill, S. M., Thomas, A., & Murphy, M. S. (2006). Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut*, 55(3), 356–361. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.062554>.
- Kang, Y., Kim, S., Kim, S. Y., & Koh, H. (2015). Effect of short-term partial enteral nutrition on the treatment of younger patients with severe Crohn's disease. *Gut and liver*, 9(1), 87–93. <https://doi.org/10.5009/gnl13345>.
- Kaplan, G. G.; & Windsor, J. W. Os quatro estágios epidemiológicos na evolução global da doença inflamatória intestinal. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, 18, 56-66.
- Levine, A., Sigall Boneh, R., & Wine, E. (2018). Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*, 67(9), 1726–1738. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315866>.
- Levine, A., Wine, E., Assa, A., Sigall Boneh, R., Shaoul, R., Kori, M., Cohen, S., Peleg, S., Shamaly, H., On, A., Millman, P., Abramson, L., Ziv-Baran, T., Grant, S., Abitbol, G., Dunn, K. A., Bielawski, J. P., & Van Limbergen, J. (2019). Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, 157(2), 440–450.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.021>.
- Limketkai, B. N., Iheozor-Ejirofor, Z., Gjuladin-Hellon, T., Parian, A., Matarese, L. E., Bracewell, K., MacDonald, J. K., Gordon, M., & Mullin, G. E. (2019). Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD012839. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012839.pub2>
- MacMaster, M. J., Damianopoulou, S., Thomson, C., Talwar, D., Stefanowicz, F., Catchpole, A., Gerasimidis, K., & Gaya, D. R. (2021). A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(1), 327–331. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.010>
- Munn, Z., Peters, M., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A., & Aromataris, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when

- choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC medical research methodology*, 18(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
- Moriczi, M., Pujol-Muncunill, G., Martín-Masot, R., Jiménez Treviño, S., Segarra Cantón, O., Ochoa Sangrador, C., Peña Quintana, L., González Santana, D., Rodríguez Martínez, A., Rosell Camps, A., Armas, H., Barrio, J., González de Caldas, R., Rodríguez Salas, M., Balmaseda Serrano, E., Donat Aliaga, E., Bodas Pinedo, A., Vaquero Sosa, E., Vecino López, R., Solar Boga, A., & Martín-de-Carpi, J. (2020). Predictors of Response to Exclusive Enteral Nutrition in Newly Diagnosed Crohn's Disease in Children: PRESENCE Study from SEGHNP. *Nutrients*, 12(4), 1012. <https://doi.org/10.3390/nu12041012>
- Roberts, S. E., Thorne, K., Thapar, N., Broekaert, I., Benninga, M. A., Dolinsek, J., Mas, E., Miele, E., Orel, R., Pienar, C., Ribes-Koninckx, C., Thomson, M., Tzivinikos, C., Morrison-Rees, S., John, A., & Williams, J. G. (2020). A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *Journal of Crohn's & colitis*, 14(8), 1119–1148. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa037>.
- Scarallo, L., & Lionetti, P. (2021). Dietary Management in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Nutrients*, 13(5), 1611. <https://doi.org/10.3390/nu13051611>.
- Scolaro, Bruno & Barretta, Claiza & Matos, Cristina & Malluta, Everson & Almeida, Isadora & Braggio, Laura & Bobato, Sueli & Specht, Clarice. (2018). Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases. *Journal of Coloproctology*. 38. 10.1016/j.jcol.2017.11.005.
- Sigall Boneh, R., Van Limbergen, J., Wine, E., Assa, A., Shaoul, R., Milman, P., Cohen, S., Kori, M., Peleg, S., On, A., Shamaly, H., Abramas, L., & Levine, A. (2021). Dietary Therapies Induce Rapid Response and Remission in Pediatric Patients With Active Crohn's Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 19(4), 752–759. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.006>
- Suskind, D. L., Lee, D., Kim, Y. M., Wahbeh, G., Singh, N., Braly, K., Nuding, M., Nicora, C. D., Purvine, S. O., Lipton, M. S., Jansson, J. K., & Nelson, W. C. (2020). The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial. *Nutrients*, 12(12), 3749. <https://doi.org/10.3390/nu12123749>
- Svolos, V., Hansen, R., Nichols, B., Quince, C., Ijaz, U. Z., Papadopoulou, R. T., Edwards, C. A., Watson, D., Alghamdi, A., Brejnrod, A., Ansalone, C., Duncan, H., Gervais, L., Tayler, R., Salmond, J., Bolognini, D., Klopfleisch, R., Gaya, D. R., Milling, S., Russell, R. K., ... Gerasimidis, K. (2019). Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology*, 156(5), 1354–1367.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.002>.
- Szczubetek, M., Pomorska, K., Korólczyk-Kowalczyk, M., Lewandowski, K., Kaniewska, M., & Rydzewska, G. (2021). Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. *Nutrients*, 13(11), 4112. <https://doi.org/10.3390/nu13114112>.
- Thomas, J., & Harden, A. (2008). Métodos de síntese temática de pesquisas qualitativas em revisões sistemáticas. *Metodologia de pesquisa médica BMC*, 8 (1), 1-10.