

2.º CICLO

NUTRIÇÃO CLÍNICA

Impacto de uma dieta rica em ómega-3 nos níveis de calprotectina fecal em doentes com doença de Crohn

Haissa Ivini Nogueira Cardoso

M

2022



2.º CICLO

NUTRIÇÃO CLÍNICA

**Impacto de uma dieta rica em ómega-3 nos níveis de
calprotectina fecal em doentes com doença de Crohn**

Haissa Ivini Nogueira Cardoso



2022

**Impacto de uma dieta rica em ómega - 3 nos níveis de calprotectina fecal em
doentes com doença de Crohn**

Impact of an omega-3 rich diet on fecal calprotectin levels in patients with
Crohn's disease

Haissa Ivini Nogueira Cardoso

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

Serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário de São João.

Armando Augusto Fernandes Peixoto - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Cristiane Maria Araújo Teixeira de Sá - Universidade Federal de Pernambuco.

Dissertação/Relatório de candidatura ao grau de Mestre em Nutrição Clínica
apresentada(o) à Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da
Universidade do Porto.

2022

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus por ter permitido que eu tenha chegado até aqui.

À minha mãe, que é a minha maior incentivadora para ir atrás dos meus sonhos, e é a pessoa que mais se dedica para que eu possa os concretizar, que, mesmo de longe, me deu apoio e forças para que eu pudesse concluir esta etapa da minha vida.

À minha família, que de muito longe, sempre mandaram energias positivas e apoio no que eu precisasse.

Ao meu namorado, Pedro, que hoje é a minha família em Portugal, estando nos momentos bons e ruins deste processo.

Ao meu orientador, professor Armando Peixoto, que me deu a oportunidade de poder realizar minha pesquisa em um dos hospitais mais importantes de Portugal.

À minha co-orientadora, professora Cristiane Araújo, por ser a responsável por eu me apaixonar por esse universo que é o trato gastrointestinal e poder partilhar da sua experiência comigo desde que foi minha professora no preparatório para residência.

À Doutora Patrícia Andrade, que, com toda a gentileza e paciência, dentro do Hospital São João, à pedido do professor Armando, disponibilizou o acesso às consultas no serviço de gastroenterologia, fazendo com que minha pesquisa pudesse ser realizada e concluída.

Ao professor Rui, que me ajudou significativamente da parte de estatística da minha pesquisa.

À professora Bárbara Beleza, pelo acolhimento durante os períodos turbulentos do processo da pesquisa.

À Professora Carmen, que me ajudou em todos os momentos em que não sabia como resolver alguma situação.

Ao professor Bruno, que teve toda paciência do mundo para estatística poder entrar na minha cabeça e eu conseguir passar no exame.

Resumo

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal caracterizada por inflamação crónica do tipo granulomatosa não-caseificante, podendo ocorrer em todo o trato gastrointestinal (da boca ao ânus), envolvendo com maior frequência a região terminal do íleo e o cólon. Os ácidos gordos ómega-3 são encontrados exclusivamente em organismos aquáticos originam-se principalmente no fígado de peixes brancos magros, como o bacalhau e linguado, no corpo de peixes oleosos, como cavala, arenque salmão, e na gordura de mamíferos marinhos. Os principais ácidos gordos ómega-3 de fontes marinhas são o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosaexaenoico (DHA). O ómega - 3 possui propriedades anti-inflamatórias, podendo desempenhar um papel importante no tratamento e prevenção da DC. O objetivo deste trabalho é analisar o potencial impacto que o reforço de aporte de ómega-3 na dieta em doentes de Crohn com doença ativa ou inativa não complicada. Para tal foi doseada a calprotectina fecal, marcador considerado sensível e específico para a monitorização da inflamação intestinal. Foi ainda aplicado o questionário de qualidade de vida para doentes de Crohn Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBD-DS) e o questionário de Índice Harvey-Bradshaw para avaliação inflamatória.

Palavras-Chave

Doença de Crohn. Doenças Inflamatórias Intestinais. Ómega-3. Calprotectina fecal.

Abstract

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease characterized by chronic inflammation of the non-caseating granulomatous type, and can occur throughout the gastrointestinal tract (from mouth to anus), most commonly involving the terminal ileum and colon. Omega-3 fatty acids are found exclusively in aquatic organisms originate mainly in the liver of lean white fish such as cod and sole, in the body of oily fish such as mackerel, salmon herring, and in the fat of marine mammals. The main omega-3 fatty acids from marine sources are eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). Omega-3s have anti-inflammatory properties and may play an important role in the treatment and prevention of CD. The aim of this study is to analyze the potential impact of omega-3 dietary supplementation in Crohn's disease patients with active or inactive uncomplicated disease. To this end, fecal calprotectin was measured, a marker considered sensitive and specific for monitoring intestinal inflammation. The quality of life questionnaire for Crohn's patients and the Inflammatory Bowel Disease Inflammation Index (IBD-DS) questionnaires were also applied.

Keywords

Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Diseases. Omega-3. Fecal calprotectin.

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Tabelas	xi
Introdução.....	1
Objetivos	3
Material e Métodos.....	3
Resultados.....	5
Discussão e Conclusões	7
Referências Bibliográficas	10
Anexos.....	13

Lista de Figuras

Figura 1

	DADOS DEMOGRÁFICOS
	Nome: _____
	Idade: _____
	Sexo: _____
	Peso: _____
	Altura: _____
IMC: _____	
	Calprotectina fecal: _____

Figura 2

PLEASE READ ALOUD THIS INSTRUCTIONS TO THE PATIENT					
The first question is about the overall health of the patient, including both physical and mental health.					
ANSWERS: 1 = Very good; 2 = Good; 3 = Moderate; 4 = Bad; 5 = Very bad					
Overall Health					
1. In general, how would you rate your health today?					
PLEASE READ ALOUD THESE INSTRUCTIONS TO THE PATIENT					
Now I would like to review different functions of your body and activities of daily life. When answering these questions, I would like you to think about the last week, taking both good and bad days into account. When I ask about difficulty / problem, I would like you to consider how much difficulty / problem you have had, on an average, in the past week, while doing the activity in the way that you usually do it. By difficulty I mean that you require increased effort, that you have discomfort or pain, or that the activity is slower or that there are other changes in the way you do the activity. Please answer this question taking into account any assistance you have available. (Read and show scale to respondent).					
ANSWERS: 1 = None; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Extreme					
Sleep and Energy					
2. Overall in the last week, how much of a problem did you have with sleeping, such as falling asleep, waking up frequently during the night or waking up too early in the morning? (b134)					
3. In the last week, how much of a problem did you have due to not feeling rested and refreshed during the day (e.g. feeling tired, not having energy)? (b130)					
Affect					
4. Overall in the last week, how much of a problem did you have with feeling sad, low or depressed? (b152)					
5. Overall in the last week, how much of a problem did you have with worry or anxiety? (b152)					
Body Image					
6. Overall in the last week, how much of a problem did you have with the way your body or body parts looked? (b1801)					
Pain					
7. Overall in the last week, how much of stomach or abdomen aches or pains did you have? (b28012)					
ANSWERS: 1 = None; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Extreme or cannot do					
Regulating defecation					
8. Overall in the last week, how much difficulty did you have coordinating and managing defecation including choosing and getting to an appropriate place for defecation and cleaning oneself after defecation? (d5301)					
Looking after one's health					
9. Overall in the last week, how much difficulty did you have looking after your health, including maintaining a balanced diet? (d570)					
Interpersonal Activities					
10. Overall in the last week, how much difficulty did you have with personal relationships? (d7)					
11. Overall in the last week, how much difficulty did you have with participation in the community? (d920)					
Work and Education					
12. Overall in the last week, how much difficulty did you have with work or household activities? (d840-d859)					
13. Overall in the last week, how much difficulty did you have with school or studying activities? (d810-d899)					
(b525)	Number of liquid or very soft stools in the last week				
(b515)	Body mass index (BMI): kg/m^2				
(b515)	Do you feel that you have lost weight in the last week? ☐ Yes ☐ No				
(s540)	Blood in stool (weekly average): ☐ None ☐ Little ☐ A lot				
(s770)	Is arthritis or arthralgia present? ☐ Yes ☐ No				
Please rate the extent to which the following aspects of the patient's environment positively or negatively influenced disease activity, body functions, and activities of daily life, which you have reviewed with the patient.					
ANSWERS: NA = Not applicable; 1 = No positive effect; 2 = Mild positive effect; 3 = Moderate positive effect; 4 = Severe positive effect; 5 = Extreme positive effect					
+14. Overall in the last week, did the medication the patient take <u>alleviate</u> her/his problems and difficulties? (e1100)					
+15. Overall in the last week, did the food the patient take <u>alleviate</u> her/his problems and difficulties? (e1101)					
+16. Overall in the last week, did the patient's family <u>alleviate</u> her/his problems and difficulties? (e310)					
+17. Overall in the last week, did health professionals <u>alleviate</u> the patient's problems and difficulties? (e355)					
ANSWERS: NA = Not applicable; 1 = No negative effect; 2 = Mild negative effect; 3 = Moderate negative effect; 4 = Severe negative effect; 5 = Extreme negative effect					
-14. Overall in the last week, did the medication the patient take <u>worsen</u> her/his problems and difficulties? (e1100)					
-15. Overall in the last week, did the food the patient take <u>worsen</u> her/his problems and difficulties? (e1101)					
-16. Overall in the last week, did the patient's family <u>worsen</u> her/his problems and difficulties? (e310)					
-17. Overall in the last week, did health professionals <u>worsen</u> the patient's problems and difficulties? (e355)					
ANSWERS: 1 = No; 2 = yes					
Social security and health services, systems and policies					
18. Does the patient benefit from the support he or she needs from the social security system? (e570)					
19. Does the patient receive the health care he or she needs? (e580)					

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBD-DS)

Figura 3

Date of HBI calculation: _____

Please check one box per number (except for #5)

1. General well-being (yesterday)	☐ Very well = 0 ☐ Slightly below par = 1 ☐ Poor = 2 ☐ Very poor = 3 ☐ Terrible = 4
2. Abdominal pain (yesterday)	☐ None = 0 ☐ Mild = 1 ☐ Moderate = 2 ☐ Severe = 3
3. Number of liquid or soft stools per day (yesterday) = _____	
4. Abdominal mass	☐ None = 0 ☐ Dubious = 1 ☐ Definite = 2 ☐ Definite and tender = 3
5. Complications (check any that apply; score one per item except for first box)	☐ None ☐ Arthralgia ☐ Uveitis ☐ Erythema nodosum ☐ Aphthous ulcers ☐ Pyoderma gangrenosum ☐ Anal fissure ☐ New fistula ☐ Abscess

Harvey-Bradshaw Index score²=

(please add scores of questions 1 through 5)

Remission	<5
Mild disease	5-7
Moderate disease	8-16
Severe disease	>16

Harvey RF, Bradshaw JM. A single index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;915(8167):514. <http://www.health.gov.bc.ca/oxfordnews/gina/news.cfm/537418.pdf>. Accessed September 23, 2010.

Índice Harvey-Bradshaw

Figura 4



Recomendação nutricional para estudo com utentes com doença de Chron

Segunda-feira: 25g atum
Quarta-feira: 25g cavala
Sexta-feira: 25g sardinha



U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

SÃO JOÃO
HOSPITAL

ADAPTADO DE: A nova Roda dos Alimentos, um guia para uma escolha alimentar diária. Instituto do Consumidor*. Faculdade de Ciência da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. 2003.

Figura5



Dieta Mediterrânica

um padrão de alimentação saudável

10 Princípios da Dieta Mediterrânica em Portugal

-  Frugalidade e cozinha simples que tem na sua base preparados que protegem os nutrientes, como as sopas, os cozidos, os ensopados e as caldeiradas.
-  Elevado consumo de produtos vegetais em detrimento do consumo de alimentos de origem animal, nomeadamente de produtos hortícolas, fruta, pão de qualidade e cereais pouco refinados, leguminosas secas e frescas, frutos secos e oleaginosos.
-  Consumo de produtos vegetais produzidos localmente, frescos e da época.
-  Consumo de azeite como principal fonte de gordura.
-  Consumo moderado de lacteídeos.
-  Utilização de ervas aromáticas para temperar em detrimento do sal.
-  Consumo frequente de pescado e baixo de carnes vermelhas.
-  Consumo baixo a moderado de vinho e apenas nas refeições principais.
-  Água como principal bebida ao longo do dia.
-  Convivialidade à volta da mesa.

Em caso de dúvidas, consulte um Nutricionista.

Com o apoio de 

Fonte: Sociedade Portuguesa de Nutrição e Associação Portuguesa de Nutricionistas. Adaptado de: Sociedade Portuguesa de Nutrição e Associação Portuguesa de Nutricionistas. Adaptado de: Sociedade Portuguesa de Nutrição e Associação Portuguesa de Nutricionistas.

Lista de tabelas

Tabela 1

IBD

1	Intervenção: 7														
	Very good		%	Good		%	Moderate		%	Bad		%	Very Bad		%
	7		100%												
Controlo: 7															
	Very good		%	Good		%	Moderate		%	Bad		%	Very Bad		%
	2		29%	4		57%	1		14%						

Tabela 2

Estado Nutricional		Amostra	%
Magreza		0	0%
Eutrofia		11	79%
Sobrepeso		3	21%
Obesidade		0	0%
Total		14	

Introdução

A epidemiologia da DII em Portugal é menos bem conhecida, existindo um único estudo na literatura que tenha reportado estimativas de âmbito nacional da prevalência e incidência da Doença de Crohn. Importa ressaltar que a análise de sensibilidade apresentada neste estudo para o modelo que gerou as estimativas indicava que as prevalências de colite ulcerosa e Doença de Crohn, em 2007, poderiam ir até valores da ordem dos 87 doentes por 100.000 habitantes¹.

A DC acomete qualquer parte do trato gastrointestinal sendo mais comum no íleo distal e cólon. Apresenta caráter granulomatoso e transmural, afetando todas as camadas da mucosa intestinal².

De acordo com a literatura, essa doença pode resultar em parte da resposta imune da mucosa à microbiota gastrointestinal alterada em indivíduos geneticamente suscetíveis^{2,3}. Uma função de barreira da mucosa anormal na DC pode permitir o acesso bacteriano à lâmina própria, desencadeando uma resposta inflamatória², embora fatores ambientais adicionais devam ser presumidos como envolvidos na etiologia da DC⁴.

A mudança para um estilo de vida ocidental também sugere que os fatores ambientais desempenhem um papel no desenvolvimento e progressão da DC. Os sinais e sintomas mais comuns da DC são: perda de peso, diarreia, anemia, manifestações extraintestinais, atraso de crescimento, desnutrição e deficiência de micronutrientes^{4,5}.

A desnutrição na DC é multifactorial, e ocorre devido a diarreia crónica, redução da ingestão alimentar e má absorção, com predisposição à deficiência de diversas vitaminas¹. Outra componente importante que contribui para a desnutrição é o carácter crónico da inflamação intestinal e os segmentos envolvidos, com períodos de remissão e recidiva. Não há cura para a DC, embora a doença possa ser controlada com terapêutica imunossupressora incluindo imunomoduladores, agentes biológicos e corticosteroides, mas o uso contínuo dessas drogas como hidrocortisona e prednisona pode promover infeções e outros efeitos colaterais⁶.

Nesta perspetiva, a terapêutica dietética é considerada importante no auxílio da manutenção da remissão da DC, e considerado o tratamento de primeira escolha pela diretrizes da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, com objetivo de manter ou restabelecer um bom estado nutricional, promover o crescimento e

desenvolvimento em crianças e adolescentes, induzir remissão em doentes ativos e melhorar a qualidade de vida controlando os sintomas gastrointestinais⁷.

Actualmente, a ESPEN 2017⁷ recomenda 25-30 kcal/kg/dia de energia, 1,2-1,5 kg/dia de proteína para doentes em fase agudizada e aproximadamente 1,0g/kg/dia na fase de remissão na maioria dos doentes, >50% do valor energético total (VET) de carboidratos e <30% do VET de lipídios.

O ómega-3 é um ácido gordo essencial para o corpo humano, e possui na sua composição os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA). O ómega-3 possui papel de modulação da resposta inflamatória, por atenuar a inflamação pelo fato de auxiliar na redução da produção de prostaglandinas e leucotrienos, os quais são pró-inflamatórios^{8,9}.

Portugal é apontado como um dos países do Mediterrâneo, onde o consumo de pescado tem uma elevada importância na dieta da população¹⁰. Os peixes gordos têm um teor de gordura de cerca de 10%, ou seja, contêm alto teor de gordura. Destes, as espécies mais gordas, como a cavala e a sardinha, apresentam um conteúdo superior em ácidos gordos polinsaturados, o que representa uma vantagem em termos nutricionais¹¹, cujo consumo pode trazer benefícios de para as DII.

Não sendo específica da DII, e na ausência de outras condições pró-inflamatórias intestinais (infecções, neoplasias) a calprotectina fecal correlaciona-se com a actividade da doença. A calprotectina é actualmente o biomarcador com maior utilidade no diagnóstico e seguimento da DII, sendo particularmente útil na previsão da recorrência clínica e na monitorização da resposta à terapêutica^{12,13,14}.

Recentemente, foi desenvolvido um novo questionário^{figura1} para avaliar as DII, o Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBD-DS) que compreende os seguintes domínios: mobilidade, autocuidado, principais actividades da vida diária, problemas gastrointestinais, saúde mental e interacção com o ambiente¹⁵. O IBD é um questionário amplamente utilizado para avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde em doentes com doenças inflamatórias intestinais e provou ser uma ferramenta de avaliação válida e fiável que reflecte mudanças importantes na vida dos pacientes com IBD¹⁶.

Outro questionário utilizado nas DII é o Índice Harvey-Bradshaw (HBI)^{figura2}, onde avalia o bem estar geral, dores abdominais, número de fezes líquidas por dia 1 por ocorrência, massa abdominal e complicações¹⁷. O HBI foi escolhido por ser menos invasivo, além de fornecer uma avaliação representativa a actividade endoscópica da doença.

Esta pesquisa teve o intuito de avaliar se o ómega-3 consumido pela dieta influencia positivamente, não apenas nos níveis de calprotectina fecal, mas também na qualidade de vida, bem estar e actividade inflamatória dos doentes.

Objetivos

O objetivo primário deste trabalho foi avaliar os efeitos de uma dieta rica em ómega-3 na actividade inflamatória em indivíduos com doença de Crohn, utilizando os níveis de calprotectina fecal na sua monitorização, especificando a avaliação do perfil nutricional dos doentes. Adicionalmente procurou-se verificar a possível influência da dieta rica em ómega-3 sobre a qualidade de vida e o bem estar geral dos doentes através dos questionários após dieta rica em ómega-3 e avaliar a relação do aumento do consumo de ómega-3 com o desenvolvimento de complicações.

Material e Métodos

Estudo de caso controlo, onde serão coletados dados referentes a 2 momentos distintos. Foram avaliadas a calprotectina fecal, índice de atividade inflamatória, perfil nutricional e qualidade de vida dos pacientes na primeira consulta e após dois meses de uma dieta com ácidos gordos ómega-3.

O trabalho foi conduzido no Centro Hospitalar Universitário São João, no ambulatório de doenças inflamatórias, no período de março de 2022 a julho de 2022, envolvendo indivíduos adultos de ambos os sexos. A amostra foi construída com base na adesão voluntária dos pacientes atendidos em consulta de Gastreenterologia no Centro Hospitalar Universitário Hospital São João. Foram excluídos aqueles que apresentaram complicações (doença refratária à medicação, fístulas, abscessos e estenoses) da doença e doentes com toma recente de antibióticos ou com outras doenças inflamatórias

sistémicas.

Colheita de dados

Para colheita dos dados, foi utilizado um questionário de avaliação padronizado desenvolvido apenas para este estudo^{figura1}, constando de variáveis demográficas (idade e sexo), nutricionais (peso, altura e IMC) e doseamento de calprotectina fecal e os dois questionários escolhidos para avaliar qualidade de vida^{figura2} e índice de atividade inflamatória^{figura3}.

Avaliação do Perfil Nutricional

Foram avaliados: peso, altura e IMC. Os pacientes foram pesados em posição ereta, usando roupas leves e descalços, em balança digital, capacidade máxima de 180 Kg e variação de 100 gramas. A altura foi verificada utilizando fita métrica, fixada à parede. Os pacientes foram mantidos em posição ereta, com os calcanhares juntos, costas retas e membros superiores pendentes ao longo do corpo.

O estado nutricional foi classificado de acordo com o IMC, dividindo-se o peso (em Kg) pela altura (em cm) ao quadrado, e seus respectivos dos pontos de corte preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1997 para adultos¹⁸.

Intervenção

Os utentes escolhidos para serem avaliados foram os com doença não complicada, sem distinção da localização do acometimento da inflamação, tendo diagnóstico de pelo menos 2 anos, durante as consultas de rotina ao gastroenterologista. Na consulta, foi indicado incluir em sua dieta uma porção de 25 g de peixe, sendo eles cavala, sardinha e atum três vezes por semana^{figura4}, de acordo com a recomendação diária¹⁹ associada à terapêutica convencional farmacológica, sendo um grupo a realizar a dieta (caso), e outro não (controlo) através de sorteio. Os participantes do grupo controlo receberam apenas um informativo sobre os 10 princípios da dieta mediterrânica em Portugal^{figura5} pela Direção Geral da Saúde (DGS)²⁰.

Foi utilizado o questionário de Harvey-Bradshaw para avaliação do índice de atividade inflamatória e o questionário de qualidade de vida para doentes de Crohn, o Índice de Inflamação das Doenças Intestinais Inflamatórias (IBD-DS) após o período de intervenção, avaliando os níveis de calprotectina fecal, com a utilização de um *cut-off* de 100 µg/g²¹ nos doentes que praticaram a dieta e os não que não praticaram, de forma comparativa para verificação de melhoria do estado inflamatório ou não por um período de 2 meses. Dentro deste período, foi avaliado a calprotectina fecal associados aos sintomas, variáveis contidas nos questionários, estado nutricional e a contactação via telefónica com os doentes como forma de suporte e para acompanhar o processo de intervenção ou possíveis dificuldades para realizar a dieta.

Procedimentos éticos

Todos os participantes da pesquisa foram esclarecidos a respeito dos objetivos da pesquisa, riscos e benefícios, bem como as avaliações a serem submetidos e só participaram mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os dados apenas foram coletados a partir da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Ref^a CES CHUSJ: 96/2022.

Resultados

Análise estatística

A análise estatística foi realizada no programa IBM SPSS versão 28.0 para Windows. A estatística descritiva consistiu no cálculo de frequências absolutas (n) e relativas (%) e de médias e desvios-padrão (DP).

A normalidade das variáveis cardinais foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk. Utilizaram-se os testes de Mann-Whitney e de Wilcoxon para comparar, respectivamente, ordens médias de amostras independentes e emparelhadas. A independência entre pares de variáveis foi avaliada através dos testes do qui-quadrado e de McNemar, respectivamente para amostras independentes e emparelhadas. Rejeitou-se a hipótese

nula quando $p < 0,05$.

Não se verificaram diferenças significativas nos valores de calprotectina entre grupos quer no início ($p = 0,338$) quer no final do estudo ($p = 0,125$). No grupo de controlo o valor médio de calprotectina diminuiu do pré para o pós intervenção (média = $320 \mu\text{g/g}$; DP = $243 \mu\text{g/g}$ vs. média = $108 \mu\text{g/g}$; DP = $108 \mu\text{g/g}$; $p = 0,018$), enquanto que no grupo de controlo a variação não foi significativa (média = $368 \mu\text{g/g}$; DP = $225 \mu\text{g/g}$ vs. média = $438 \mu\text{g/g}$; DP = $560 \mu\text{g/g}$; $p = 0,500$).

Em relação ao estado nutricional, não houve diferenças significativas ($p=1,000$), com apenas um participante do grupo de intervenção e dois do grupo controlo com sobrecarga ponderal.

Observou-se que no HBI não houve diferença entre os grupos ($p=1,000$), pois todos os participantes apresentaram pontuação <5 no Harvey-Bradshaw Index score².

A comparação dos resultados do IBD-DS estão apresentados na tabela 1. Apenas apresentaram diferenças significativas no item 1 (No geral, como você classificaria sua saúde hoje?), sendo os resultados mais favoráveis nos grupos de intervenção ($p=0,008$).

Houve uma boa adesão por parte dos doentes em realizar a dieta e as análises de CF. Não houve nenhum doente que alegou algum tipo de efeito colateral proveniente da dieta ou qualquer intercorrência.

Demograficamente, ambos grupos obtiveram mais homens que mulheres, sendo 71% no grupo de intervenção e 54% no grupo controlo. Com relação à idade, os dois grupos tiveram resultados semelhantes. O grupo intervencionado possui uma média de 35 anos, enquanto que o grupo controlo uma média de 33 anos. As duas populações em estudo têm características semelhantes, nomeadamente no que diz respeito à idade, sexo e actividade da doença.

Observou-se nesta pesquisa, que os doentes intervencionados com a dieta fornecida apresentaram uma melhoria da calprotectina inicial em relação a calprotectina final, onde inicialmente o grupo de intervenção tinha uma média de $320 \mu\text{g/g}$ e ao final do estudo uma média de $108 \mu\text{g/g}$, enquanto o grupo controlo

inicialmente tinha uma média de 368 µg/g e na segunda análise uma média de 438 µg/g, mas não houve diferença significativa em relação ao grupo controlo^{anexoA}, já que alguns estudos com especial enfoque na avaliação da precisão diagnóstica da CF evidenciaram melhor acuidade diagnóstica em doentes com quadros de inflamação intestinal conhecida²¹.

Discussão e Conclusões

Uma característica comum das doenças inflamatórias intestinais (DII) é a produção excessiva de eicosanóides derivados do ácido araquidónico^{22,23}. O ómega-3, possui um papel modulador da resposta inflamatória intestinal, promovendo a sua diminuição ao reduzir a produção de prostaglandinas e leucotrienos pró-inflamatórios^{8,24}. As alterações mais consistentes da acção do ómega-3 incluem a modulação de moléculas como o factor de necrose tumoral-alfa (TNF-α), interleucinas (IL)-1b, 6 e 8, redução da quimiotaxia de leucócitos e da reactividade das células T^{1,8}. Porém os estudos utilizando o ómega-3 como terapêutica anti-inflamatória primária ou associado à terapêutica farmacológica convencional são escassos. E nesse contexto propusemo-nos neste trabalho avaliar o impacto clínico do reforço da ingestão de ómega-3 na dieta de indivíduos com doença de Crohn, utilizando como grupo de controlo indivíduos sob dieta mediterrânica tradicional, monitorizando a actividade inflamatória através do doseamento da calprotectina e de scores clínicos no início e no final da intervenção.

Os ácidos gordos ómega-3 tem um impacto positivo maior na microbiota intestinal quando estão inseridos em uma matriz alimentar, demonstrando que melhoram a DII, porém seu mecanismo de ação concreto ainda não esteja completamente claro²⁴.

Depois de vários anos com exacerbações cíclicas da doença, os doentes podem ter uma perda significativa da função do trato intestinal, com isso o comprometimento do estado nutricional é frequente. É importante realizar a avaliação nutricional para verificar a ocorrência de perda de peso (que pode estar mascarada pelo uso dos corticoesteroides, que levam à retenção hídrica) entre outras deficiências nutricionais²⁵.

A avaliação nutricional realizada nesta pesquisa mostrou que 79% da amostra estão normo ponderais (tabela 2), podemos justificar este resultado por se tratar de uma amostra que não representa os espectros mais graves da doença.

Relativamente ao questionário IBD-DS, o ponto número 1 e único com resultado significativo, demonstrou que todos os doentes do grupo intervencionado relataram maior bem-estar geral do que os do grupo controlo após a análise de calprotectina fecal ao final da pesquisa, por ser o marcador mais útil na previsão da recorrência clínica e na monitorização da resposta à terapêutica na DC. O Harvey-Bradshaw Index score² de 100% da amostra teve resultado <5, provavelmente por ser uma população que está em fase remissiva ou quiescente da doença, não havendo actividade inflamatória considerável.

Em um estudo duplo-cego controlado, o uso do ómega-3 para a manutenção da remissão na DC foi melhorou significativamente no grupo tratamento levando-se a uma remissão sustentada em relação ao grupo controle²⁶.

Outro estudo duplo-cego²⁷, controlado por placebo, de suplementação alimentar cruzada com óleo de peixe, que forneceu cerca de 4,2 g de ácidos gordos ómega-3 por dia. O índice médio de actividade da doença diminuiu 56% para os doentes que recebiam óleo de peixe e 4% para os doentes com placebo ($p < 0,05$).

Já neste estudo, após um ano, 23 pacientes (59%) no grupo do óleo de peixe permaneceram em remissão, em comparação com 10 (26%) no grupo do placebo ($p = 0,003$).

Num estudo mais recente, Uchiyama et. Al²⁹ analisou a influência da terapia alimentar envolvendo a utilização de uma "tabela de troca de alimentos ómega-3" (n-3DP) na composição dos ácidos gordos das membranas eritrocitárias dos doentes com DII e nos seus efeitos de manutenção da remissão e nos 20 pacientes iniciais, a relação média entre n-3/n-6 aumentou significativamente após intervenção ($0,41 \pm 0,16$ versus $0,70 \pm 0,20$; $p < 0,001$). No grupo de seguimento, a razão no grupo de remissão ($n = 145$) foi significativamente mais elevada do que no grupo de recidiva ($n = 85$) ($0,65 \pm 0,28$ versus $0,53 \pm 0,18$; $P < 0,001$). A razão diminuiu significativamente naqueles que sofreram uma recaída após o início do tratamento ($p < 0,01$).

Na diretriz da ESPEN⁷ conclui-se que não há evidências científicas satisfatórias para a indicação da suplementação de ómega -3 para pacientes com DC na fase de remissão,

levando a considerar que não é recomendada a prescrição.

Os resultados obtidos podem ser atribuídos às limitações dos métodos, como exclusão de doentes com complicações da doença, o tamanho da amostra impossibilitando representar todo o espectro da doença de Crohn, sendo a mesma extremamente complexa desde a sua extensão, gravidade, diversidade de medicações e ao desenvolvimento de complicações. Outra limitação é o tempo de seguimento que condicionou a possibilidade de se observar o possível impacto da intervenção na redução do risco de agudização da doença.

Por outro lado, a intervenção dietética nos doentes não complicados pode ser uma porta aberta à possibilidade de manutenções mais duradouras de períodos de remissão ou de doença quiescente. O facto de neste estudo em doentes com doença não complicada e com sinais de actividade ligeira com base nos valores basais de calprotectina, o reforço na dieta de ómega-3 em associação à terapêutica de manutenção do doente parece reduzir (ainda que a calprotectina seja um dado indirecto) a inflamação intestinal, sugerindo um papel benéfico como adjuvante na terapêutica do doente.

Referências Bibliográficas

1. Rubin, E., e Palazza, J., P. (2006). Doença intestinal inflamatória. In: Rubin, E., Gorstein, F., Rubin, R., et al. (Ed.). Patologia. Bases clinicopatológicas da Medicina. 4ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 710, 725-730.
2. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;**20**:576-586.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;**140**(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055. PMID: 21530745.
4. Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;**140**:1729-1737.
5. Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. *J Dig Dis*. 2009;**10**:1-6
6. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000 Prime Reports*. 2015;**7**(44):1- 44.
7. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Wierdsma N, Wiskin A, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2017;**36**(2017):321-347.
8. Barbalho SM, Goulart RA, Quesada K, Bechara DM, Carvalho ACA. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help?. *Ann Gastroenterol*. 2016;**29**(1):37-43.
9. Scaiolo E, Liverani E, Belluzzi A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated

Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2-23.

10. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2008.

11. Rique, A. B. R., Soares, E. A. & Meirelles, C. M. (2002). Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 8(6), 244-254.

12. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50-4.

13. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218-24.

14. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364-8.

15. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG: Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.

16. A. G. Pallis, MD, I. A. Mouzas, MD, I. G. Vlachonikolis, MA, DPhil, The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Review of Its National Validation Studies, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 10, Issue 3, 1 May 2004, Pages 261-269.

17. Harvey R.F. Bradshaw J.M. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980; 1: 514.

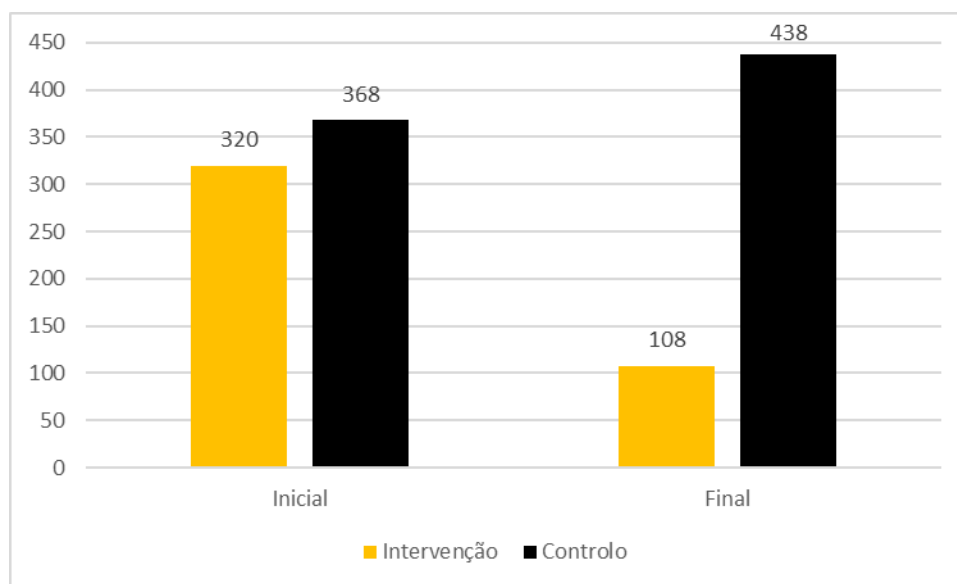
18. Organização Mundial de Saúde - OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997.

19. Franchini B, Rodrigues S, Graça P, de Almeida MDV. A nova roda dos alimentos: um guia para a escolha alimentar diária. *Nutricias*. 2004(4):55-66.

20. Brochura “Dieta Mediterrânea - um patrimônio civilizacional partilhado”, 2013.
21. Von Roon AC, Karamountzos L., Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP et al (2007) Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*; 102:803-13.
22. Calder PC . Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids*. 2001;36:1007-1024.
23. Jupp J Hillier K Elliott DH , et al. Colonic expression of leukotriene-pathway enzymes in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:537-546.
24. Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol*. 2017;52:1-8. doi: 10.1007/s00535-016-1242-9.
25. Nutrição clínica no adulto/coordenadora Lilian Cuppari. - 4. Ed. - Barueri [SP]: Manole, 2019.
26. Lorenz R, Weber PC, Szimnau P, Heldwein W, Strasser T, Loeschke K. Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *J InternMed Suppl*. 1989;225(7):225-232.
27. Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87:432-7.
28. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn’s disease. *N Engl J Med*. 1996; 334:1557-60.
29. Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(10):1696-707.

Anexos

Anexo A



Impacto de uma dieta rica em ômega-3 nos níveis de calprotectina fecal em Doentes com doença de Crohn

Haissa Ivini Nogueira Cardoso

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO

