

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA
CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PEDIATRIA



Doença de Chron Pediátrica.

Influência da Nutrição Entérica na Microbiota.

Alexandra Cristina Prizal Pousinha

Trabalho Final de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina

Orientadora: Dra Ana Paula Mourato

RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal é um conjunto de doenças inflamatórias intestinais crónicas imuno-mediadas: a Colite Ulcerosa, a Doença de Crohn e a Colite Indeterminada. A Doença de Crohn distingue-se da Colite Ulcerosa e da Colite Indeterminada por afectar todo o tracto gastrointestinal.

Embora a Doença de Crohn se possa desenvolver em todas as idades, tem existido um aumento significativo da sua prevalência em idade pediátrica pelo que o estudo desta doença se torna de particular interesse, principalmente na procura de explicações etiológicas e desenvolvimento de alvos terapêuticos que contribuam para o normal desenvolvimento da criança afectada.

A Microbiota gastrointestinal tem um papel preponderante na homeostasia do indivíduo e a Disbiose existente na Doença de Crohn pode ser um dos factores etiológico da doença.

A Nutrição Entérica como processo terapêutico procura promover a remissão da actividade da doença, melhorar o estado nutricional da criança e o seu potencial de crescimento e desenvolvimento pubertário.

Com este trabalho pretendeu-se estabelecer o panorama científico actual sobre a relação entre a Disbiose existente, e qual a influência da terapêutica com a Nutrição Entérica na promoção de uma Microbiota o mais aproximado possível do padrão de microrganismos comensais.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Microbiota; Disbiose; Nutrição Entérica

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease is a group of immune-mediated chronic intestinal diseases with three major subtypes: Ulcerative Colitis, Crohn's Disease and Unclassified Colitis. Crohn's Disease differs from the other two by affecting all the gastrointestinal tract.

It can develop in all ages, but there has been a rising prevalence of paediatric onset of Crohn's Disease. For the appropriate development of these children the growing necessity of potential new explanations for the aetiology and new treatment options are required.

The gastrointestinal Microbiota is needed for important functions that comprise the human homeostasis but its dysbiosis in Crohn's Disease can stand for a possible pathogenesis factor.

The Enteric Nutrition induces remission and helps mitigate the nutritional consequences these children suffer.

We aimed to establish the current scientific consensus about the enteric nutrition and its influence in the Microbiota of paediatric Crohn's Disease.

Key-words: Crohn's Disease; Microbiota; Dysbiosis; Enteric Nutrition

ABREVIATURAS

5 – ASA - Mesalazina

6-MP - 6-Mertacaptopurina

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

anti-TNF α - anti-Factor de Necrose Tumoral α

ARN - Ácido Ribonucleico

ASCA – Anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*

AZA - Azatioprina

CDAI - *Crohn's Disease Activity Index* (Índice da Actividade da Doença de Crohn)

CF - Calprotectina Fecal

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Chron

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DII indeterminada – Doença Inflamatória Intestinal Indeterminada

EABD - Enteroscopia assistida por balão duplo

EABU – Enteroscopia assistida por balão único

ECAI – *Escherichia coli* adesiva e invasiva

ECCO – European Crohn's and Colitis' Organization (Organização Europeia de Crohn e Colite)

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

ESPGHAN – European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas)

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor α* (Factor de Necrose Tumoral α)

GGT – γ - Glutamil-Transferase

IFN- γ - Interferão- γ

IL - Interleucina

NE – Nutrição Entérica

NEE - Nutrição Entérica Exclusiva

NEP – Nutrição Entérica Parcial

NOD2/CARD15 - *Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2/ Caspase Activation Recruitment Domain 15*

pANCA - anticorpo anti-citoplasma neutrófilo

PCDAI – *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (Índice de Actividade da Doença de Crohn pediátrica)

PCR – Proteína C Reactiva

TGF- β – *Transforming Growth Factor*
 β (Factor de Transformação e
Crescimento β)

Th – Células T *helper*

TPMT - Enzima Tiopurina
Metiltransferase

Treg – Células T regulatórias

VEOIBD - *Very-Early Onset Intestinal
Bowel Disease* (Doença Inflamatória
Intestinal com início precoce)

VS – Velocidade de Sedimentação

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	A DOENÇA DE CROHN	3
2.1.	Dados Epidemiológicos.....	3
2.2.	Etiologia	4
2.3.	Manifestações Clínicase Complicações	7
2.4.	Diagnóstico.....	7
2.5.	Classificação da DC em idade pediátrica	11
2.6.	Actividade de Doença.....	12
2.7.	Tratamento.....	14
3.	A MICROBIOTA.....	19
3.1.	AMicrobiotana criança saudável	19
3.2.	A Microbiota na criança com Doença de Crohn	22
4.	A NUTRIÇÃO ENTÉRICA NA DOENÇA DE CROHN	25
4.1.	A Nutrição Entérica Exclusiva (NEE).....	26
4.2.	A Nutrição Entérica Parcial (NEP).....	26
5.	DISCUSSÃO - A INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO ENTÉRICA NA MICROBIOTA.....	29
6.	CONCLUSÃO.....	33
7.	AGRADECIMENTOS	35
8.	BIBLIOGRAFIA	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.....	5
Figura 2.....	8
Figura 3.....	21
Figura 4.....	22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	10
Tabela 2.	12
Tabela 3.	13
Tabela 4.	20

1. INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal é um conjunto de doenças inflamatórias intestinais crónicas imuno-mediadas: a Colite Ulcerosa, a Doença de Crohn e a Colite Indeterminada. A Doença de Crohn distingue-se da Colite Ulcerosa e da Colite Indeterminada por afectar todo o tracto gastrointestinal.

Embora a Doença de Crohn se possa desenvolver em todas as idades, tem existido um aumento significativo da sua prevalência em idade pediátrica pelo que o estudo desta doença se torna de particular interesse, principalmente na procura de explicações etiológicas e desenvolvimento de alvos terapêuticos.

Como tal, neste trabalho de revisão bibliográfica, pretende-se explorar a relação entre a Microbiota da criança com Doença de Crohn (factor etiológico) e a utilização da Nutrição Entérica (estratégia terapêutica) nesta patologia.

Para tal conduziu-se uma pesquisa bibliográfica nas principais plataformas de pesquisa *online* tais como *Pubmed/MEDLINE*, *B-On*, *GoogleScholar* e *UptoDate* desde Agosto de 2015 a Março de 2016.

2. A DOENÇA DE CROHN¹

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) compreende três subtipos de doenças: a Colite Ulcerosa (CU), a Doença de Crohn (DC) e a Doença Inflamatória Indeterminada (DII indeterminada).

A caracterização destes três subtipos faz-se pelas suas diferenças na localização e padrão inflamatório principal, sendo que a DC se caracteriza por uma inflamação transmural granulomatosa que pode afectar qualquer parte do tracto gastrointestinal de forma descontínua.

Ainda sem uma clara explicação etiológica para o seu desenvolvimento, sabe-se, no entanto, que o seu diagnóstico em idade pediátrica se correlaciona com uma maior extensão e progressão da doença.

2.1. Dados Epidemiológicos¹

Uma revisão sistemática publicada em 2011² e outra de 2012³ demonstram de forma inequívoca que a incidência de DII está a aumentar internacionalmente devido a um maior número de novos casos de DC. Embora sejam necessários mais dados relativos a regiões de países subdesenvolvidos ou até à tendência de incidência nos países já estudados, todas as informações corroboram a premissa anterior.

Uma análise de um consórcio de registo nos Estados Unidos da América (EUA), relativos a DII em idade pediátrica em 2005,⁴ observou: a média de idades no diagnóstico de DII foi de cerca de 10,3 anos, a prevalência de DC em crianças com DII com idades entre os 6 e os 12 anos era de 60% e a prevalência em adolescentes dos 13 aos 17 anos subia para os 66%.

O gradiente Norte-Sul em DC em idade pediátrica também se verifica com maior incidência no hemisfério Norte.

2.2. Etiologia¹

Ainda sem uma etiologia principal esclarecida para os subtipos de DII, muitos são os factores estudados com relações que apontam numa direcção multifactorial da DC com factores genéticos, imunológicos e ambientais apontados.

Factores genéticos

Em idade pediátrica emergem as correntes que aditam uma maior significância a factores genéticos. Recentemente, surgem estudos que explicam diagnósticos precoces de DII com defeitos genéticos únicos em crianças com idades menores de 6 anos - DII com início precoce (VEOIBD - *Very-Early Onset Intestinal Bowel Disease*) e, se menor de 2 anos, DII infantil (*infantile IBD*) - ao qual denominam DII monogénica.⁵ Destes defeitos genéticos que alteram a função imune e/ou epitelial, existem alguns mais específicos que foram associados a fenótipos graves de DII, mais propriamente a fenótipos de DC, que podem, ou não, integrar algumas síndromes auto-imunes e até de imunodeficiências primárias.⁶ Com um factor genético preponderante, muitas destas crianças levantam novos desafios ao diagnóstico e ao tratamento, bem como ao aconselhamento genético, pela sua maior morbi-mortalidade.⁵

Adicionalmente, a existência de um parente de primeiro grau com a doença é considerado o único factor conhecido associado ao desenvolvimento de DC.

Um gene actualmente conhecido responsável pelo risco de desenvolvimento de DII, particularmente DC, é um gene situado no cromossoma 16 – NOD2/CARD15 (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain2 / Caspase Activation Recruitment Domain15*) - cujos polimorfismos são os mais estudados. Mutações neste gene apresentam uma associação genótipo-fenótipo com doença ileal, estenosante e com maior probabilidade de terapêutica cirúrgica.

Factores imunológicos^{1,7,8}

A fisiologia considerada normal da mucosa intestinal faz-se por um equilíbrio entre a permanente estimulação imunológica do lúmen por antígenos e a regulação dessa resposta inflamatória consequente pelo sistema imune intestinal. A este equilíbrio designamos Tolerância Oral.

A imunidade adaptativa na DC apresenta um desvio para a activação das vias celulares T *helper* (Th) 1, Th 17 e inibição da via T reguladora (Treg).

As células Th1 produzem citocinas pro-inflamatórias como o Factor de Necrose Tumoral α (TNF α), Interleucina (IL) 12 e 18 e Interferão- γ (IFN- γ) que por sua vez induzem a diferenciação de células T CD4⁺ para Th1.

As Células Dendríticas, com os seus prolongamentos ao lúmen intestinal, promovem a apresentação de antígenos através do reconhecimento dos mesmos por padrões de *Toll-like Receptors* (TLR) e adaptação da sua função e fenótipo.¹⁰ A apresentação de antígenos é efectuada a células Th1 e Th17, promovendo a libertação de IL 6, 12 e 23 que aumentam a libertação das citocinas das células Th1 e, através da IL-6 e 23 às células Th17. Por sua vez, a diminuição da produção de IL-10 e Factor de Transformação e Crescimento β (TGF- β – *Transforming Growth Factor β*) por parte das Células Dendríticas faz com que a acção das Células Treg esteja inibida, o que impede a regulação da resposta inflamatória. Outro factor de diminuição da resposta por parte das células Treg é a diminuição da produção de ácido retinóico e de TGF- β pelas Células de Paneth.

As Th17, da via de protecção contra fungos e bactérias extracelulares através do recrutamento de neutrófilos, também libertam citocinas pro-inflamatórias como a IL-17 que promove ainda mais a expansão clonal de células Th17.

A libertação de TNF- α provoca a libertação de quimiocinas no epitélio intestinal, a apoptose celular e a disrupção da barreira intestinal bem como a inibição da resposta celular Th1 e Th17 à IL-10 e TGF- β produzidas pelas células T reguladoras (Treg).

Factores ambientais¹

Na idade pediátrica, dado o menor tempo de exposição a factores ambientais do que no indivíduo adulto, estes terão um menor impacto como factores etiológicos da doença, embora o uso precoce de antibióticos na infância seja considerado um risco potencial de DC.

Outros factores etiológicos apontados são a dieta considerada “ocidental” rica em alimentos processados, com alto teor de açúcar, baixo teor em fibra com a concomitante prevalência da obesidade infantil a aumentar.

Devido a novos estudos que lançam uma nova luz sobre o papel do conhecimento e exploração do que é a Microbiota humana, este será um tema abordado adiante neste trabalho.

2.3. Manifestações Clínicas¹ e Complicações

Dado a alternância de penetrância de fenótipos, as manifestações clínicas de DC em idade pediátrica são muitas vezes resultantes de complicações do processo inflamatório já instalado, sendo que as manifestações extra-intestinais podem ocorrer em até 25% das crianças diagnosticadas com DC sem outra sintomatologia gastrointestinal.

As Manifestações Gastrointestinais passam sobretudo pela dor abdominal (mais referida aos quadrantes inferiores direitos – ileíte terminal – que se pode acompanhar da palpação de uma massa), diarreia, que pode ou não ser sanguinolenta/aquosa, desnutrição/perda de peso, aftas orais, fístulas peri-rectais, rectorragias, anorexia, náuseas e vômitos. A designada tríade clássica de sintomas de DC de dor abdominal, diarreia e perda de peso estima-se que ocorra em cerca de 25% das crianças diagnosticadas.

As Complicações Gastrointestinais devem-se a: hemorragias abdominais, oclusão/perfuração abdominais, formação de abscessos e fístulas, malabsorção, linfoma gastrointestinal, colangite esclerosante, colelitíase e pancreatite.

As Manifestações Extra-intestinais tanto podem resultar de primeiras manifestações de um fenótipo mais atípico ou resultarem das complicações da própria inflamação: anemia (a mais comum), febre, atraso de crescimento estatura-ponderal e desenvolvimento pubertário, artrite não deformativa/artralgias, úveite, episclerite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, miosite e entesite, entre outras.

2.4. Diagnóstico¹¹

O diagnóstico na DC em idade pediátrica foi revisto nos Critérios Porto para a DII de 2014¹¹ por um grupo de peritos da *ESPGHAN – European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (Sociedade Europeia de Gastroenterologia,

Hepatologia e Nutrição Pediátricas) – que formularam Guias de Recomendações e Actuação no diagnóstico da DII.

O protocolo de actuação perante suspeita de DII estão contemplados na Figura 1 abaixo.

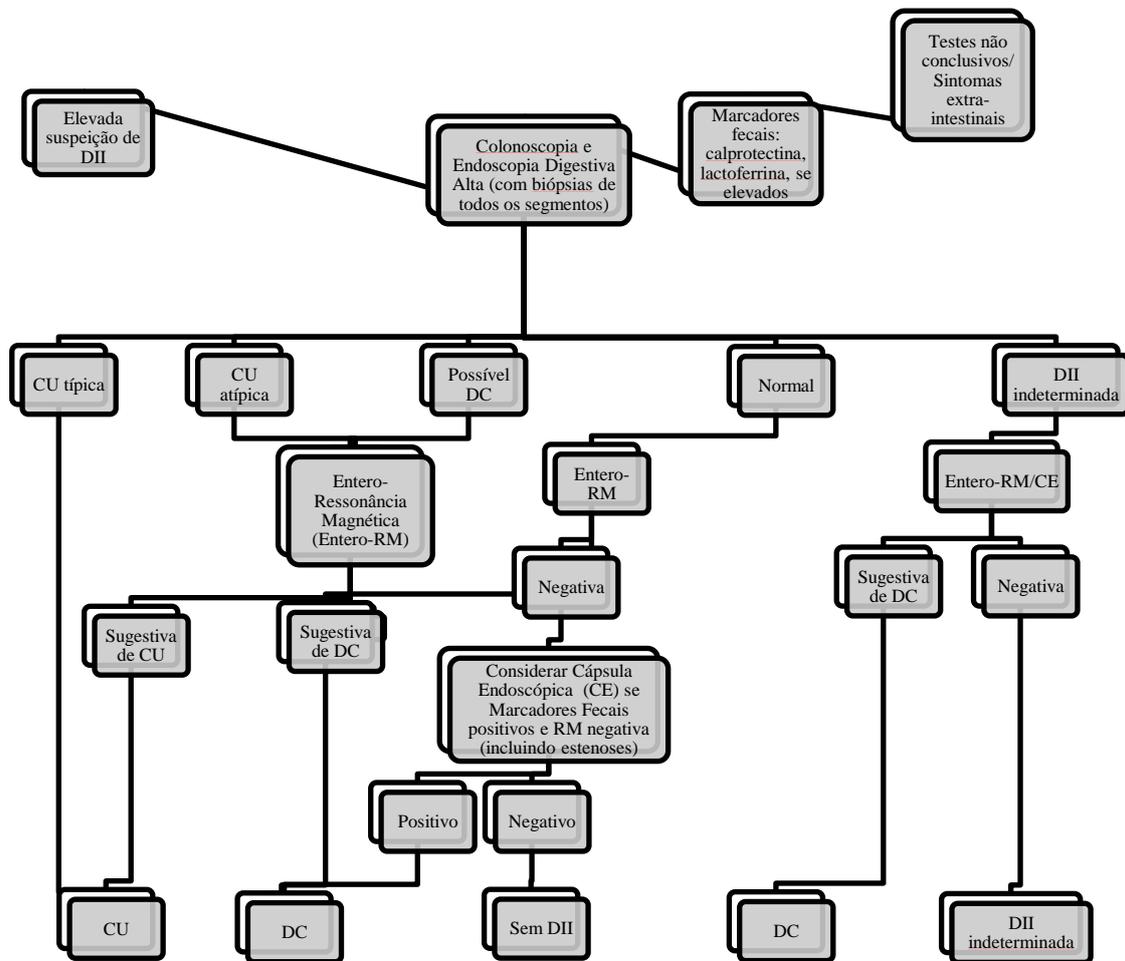


Figura 2 – Avaliação da criança com suspeita de DII, adaptado de Levine et al., *ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents*.¹¹

As recomendações da ESPGHAN indicam que o diagnóstico de DC deve basear-se no conjunto de elementos anamnésicos e do exame físico, em análises laboratoriais, Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e colonoscopia com múltiplas biópsias e imagiologia do intestino delgado.

Análises Laboratoriais:

- Análises séricas – hemograma (que pode demonstrar anemia e leucocitose), marcadores inflamatórios (Proteína Reactiva C – PCR - e Velocidade de Sedimentação - VS), albumina (que, se diminuída, pode indicar enteropatia com perda de proteínas, reflectindo não só a actividade da doença como também gravidade e estado nutricional da criança), transaminases e γ -glutamyl-transferase (GGT) alteradas podem reflectir manifestações extraintestinais, nomeadamente hepatobiliares. O painel serológico de anticorpos também pode ser útil para exclusão de outros diagnósticos quando permanece a dúvida perante um quadro intestinal inflamatório. O anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e o anticorpo anti-citoplasma neutrófilo (pANCA) são os dois anticorpos disponíveis em que um padrão de DC (ASCA +/pANCA -) não exclui uma CU mas diminui a sua probabilidade. Os anticorpos ASCA são mais frequentes em doentes com DC sendo que aumentam com a idade e estão associados a maior gravidade de doença. Existem outros anticorpos que têm ainda que fornecer dados mais consistentes de modo a entrar na rotina clínica.

- Análise de Fezes – para exclusão de infecções entéricas pré-endoscopias, nomeadamente *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* e *Campilobacter*. Painel de vírus também pode ser efectuado. Mais análises preconizadas são a calprotectina fecal (CF), lactoferrina, S100A12 e lisozima. A CF é considerada mais sensível e específica que os marcadores inflamatórios séricos quando elevada.

Imagiologia:

- Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e Colonoscopia – Estes exames endoscópicos são fundamentais para o diagnóstico da DC complementados pela colheita de fragmentos de biópsia da mucosa, para estudo anatomo-patológico. Os achados macroscópicos da endoscopia e microscópicos anatomo-patológicos estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 - Achados macroscópicos da endoscopia e microscópicos anatomo-patológicos. Adaptado da referência 1.

Achados	Típicos	Não diagnósticos	
Macroscópicos	Úlceras aftosas mucosas	Edema	
	Úlceras lineares ou em serpentina	Eritema	
	Mucosa em “pedra de calçada”	Friabilidade	
	Estenoses	Aspecto granuloso	
	Doença peri-anal – fístulas, abscessos, estenoses anais, úlceras do canal anal		Exsudado
			Perda de padrão vascular
		Fissuras na linha média anal	
Microscópicos	Granulomas não caseosos não adjacentes a ruptura de cripta	Granulomas adjacentes a uma ruptura de cripta	
	Erosão/ulceração da mucosa	Infiltrado inflamatório não específico e ligeiro da lâmina própria	
	Distorção da arquitectura das criptas intestinais		
	Metaplasia das células de Paneth		
	Infiltrado infamatório transmural		
	Fibrose submucosal		

- Ecografia Abdominal – bastante útil para detectar inflamação da parede entérica e outras alterações peri-intestinais. Tem capacidade de distinção da inflamação mural que detecta hiperecogenicidade, perda de estratificação, aumento do sinal Doppler por hiperémia e diminuição ou perda de movimentos peristálticos. É não-invasivo, tem baixo custo e está amplamente disponível, contudo, dependente da variabilidade inter-observador.

- Entero-Ressonância Magnética (Entero-RM) -é o exame de imagem de eleição para diagnóstico de inflamação do intestino delgado estimando a sua extensão e tipo, penetrante ou estenosante. É um exame sensível e específico no diagnóstico pois detecta espessamento da mucosa, intensidade de sinal maior do intestino, ingurgitamento dos vasos mesentéricos, gânglios linfáticos aumentados e infiltração de tecido adiposo mesentérico.

- RM pélvica -recomendada para a avaliação de doença peri-anal (fístulas, abscessos) para doentes com suspeita ou diagnóstico de DC.
- Video-cápsula endoscópica - usada como alternativa à RM para visualização do intestino delgado. Tem maior sensibilidade para detectar lesões mucosas, no entanto revela limitações: a detectar complicações, movimento da cápsula que não pode ser controlado, risco de ficar retida e taxa substancial de achados incidentais. As suas contra-indicações são a presença de estenoses intestinais, doença grave com características sistémicas e crianças com menos de 1 ano de idade.

2.5. Classificação da DC em idade pediátrica¹

A DC é uma doença inflamatória classificada segundo a “Classificação de Montreal” criada em 2005.

Para a adequar à idade pediátrica, surgiu uma nova classificação que, na sua execução em 2011, juntou na cidade de Paris um consenso de especialistas para a modificação e adaptação dos critérios de Montreal. A Classificação de Paris,¹² como veio a ser denominada, é comparada com a Classificação de Montreal na Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação das Classificações de Montreal e de Paris. Adaptado da referência12.

	Montreal		Paris	
Idade no diagnóstico	A1	≤ 16 anos	A1a	0 a <10 anos
	A2	17-40 anos	A1b	10 a <17 anos
	A3	>40 anos		
Localização	L1	Íleo terminal ± limitado ao cego	L1	Terço distal do íleo com ou sem doença do cego
	L2	Cólica	L2	Cólica
	L3	Ileocólica	L3	Ileocólica
	L4	Doença do tracto gastrointestinal superior	L4a	Doença superior proximal ao ângulo de Treitz
		L4b	Doença superior distal ao ângulo de Treitz e proximal ao terço distal do íleo	
Comportamento	B1	Não estenótica, não penetrante	B1	Não estenótica, não penetrante
	B2	Estenosante	B2	Estenosante
	B3	Penetrante	B3	Penetrante
			B2B3	Doença estenosante e penetrante
	P	Doença peri-anal	P	Doença peri-anal
Crescimento		-	G0	Sem evidência de atraso de crescimento
			G1	Atraso de crescimento

As alterações incluem a distinção entre DC abaixo ou acima dos 10 anos dentro da idade pediátrica; a distinção mais detalhada da localização acima do íleo distal como proximal ao ângulo de Treitz, ou do ligamento de Treitz até acima do íleo distal; permite a classificação no mesmo doente de doença estenosante e penetrante e a classificação da presença de atraso de crescimento, que acaba por ser uma complicação apenas existente na idade pediátrica.

2.6. Actividade de Doença^{1,13}

O Índice de Actividade da Doença de Crohn pediátrica (PCDAI – *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) foi usado de modo a classificar a actividade da doença mas também para avaliação de resposta à indução de remissão e manutenção. O PCDAI difere do CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) para adultos no modo como introduz parâmetros de canal de crescimento (peso e altura) e análises séricas. Existem várias

versões deste índice como opções a utilizar na prática clínica mas mais recentemente apenas uma versão matemática apresentou vantagens sobre as outras existentes tendo sido recomendado para o uso na prática clínica. O PCDAI é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - PCDAI e a classificação da DC em idade pediátrica.

ITEM AVALIADO	Pontuação
ANAMNESE	
Dor abdominal - na última semana	
Não	0
Ligeira (breves episódios, sem interferir com as actividades)	5
Moderada/Severa (frequente ou persistente interferindo com as actividades)	10
Fezes	
0-1 líquidas, sem sangue	0
2-5 líquidas ou 2 semi-pastosas com sangue	5
Hemorragia, >6 fezes líquidas ou com diarreia	10
Bem-estar geral, funcionamento do doente - na última semana	
Bem, sem limitações das actividades.	0
Dificuldades ocasionais em manter actividades apropriadas à idade, abaixo dos pares.	5
Limitação das actividades frequente, bastante pobre.	10
EXAME FÍSICO	
Peso	
Ganho de peso ou perda de peso voluntário	0
Perda de peso involuntário entre 1-9%	5
Perda de peso >10%	10
Altura	
<1 diminuição de canal de crescimento[ou velocidade de crescimento >-Desvio-Padrão (DV)]	0
>1 <2 diminuição de canal de crescimento (ou velocidade de crescimento < -1DP > -2DP)	5
>2 diminuição de canal de crescimento (ou velocidade de crescimento < -2DP)	10
Abdómen	
Sem empastamento, sem massas.	0
Empastamento, ou massa sem empastamento.	5
Empastamento, defesa involuntária, massa	10
Doença Peri-Rectal	
Nenhuma, marcas assintomáticas	0
1-2 fístulas indolentes, escassa drenagem, abscesso sem flutuação	5
Fístula com drenagem activa, abscesso com flutuação	10

Manifestações Extra-intestinais - febre >38,5° x3 dias da semana; artrite; uveíte; eritema nodoso; pioderma gangrenoso				
Nenhum				0
1				5
2				10
LABORATÓRIO				
Hematócrito %				
<10 anos	11-14 anos (homem)	11-19 anos (mulher)	15-19 anos (homem)	
>33	>35	>34	>37	0
28-33	30-34	29-33	32-36	5
<28	<34	<33	<36	10
Velocidade de Sedimentação mm/h				
<20				0
20-50				5
>50				10
Albumina g/L				
>35				0
31-34				5
<30				10

O total de pontos apurado pode variar de 0-100 pontos sendo que vai classificar a doença em Doença Não Activa se atingir um score <10 pontos, Doença Ligeira se o score estiver entre 10-30 e Doença Moderada a Grave caso seja > 30. Um declínio no PCDAI score de mais de 12,5 pontos é tido como uma melhoria (caso a criança esteja em regime de tratamento médico ou cirúrgico).

2.7. Tratamento

O tratamento na DC tem sofrido modificações mais direccionadas para novos objectivos como os de prevenir complicações a longo-prazo pela inflamação; permitir não só um alívio sintomático mas sobretudo uma evolução de reparação intestinal para a manutenção de remissão de forma mais sustentada. Possibilitar uma maior optimização de terapêutica antes de mudar de classe terapêutica e facilitar o retorno à vida diária com uma qualidade de vida expectável e normal para a idade da criança/jovem com o mínimo de toxicidade farmacológica.¹

A criança que sofre de DC tem maior incidência de malnutrição e atraso de crescimento, o que é deletério para se atingir o desenvolvimento físico adequado e

desejado. Nesse sentido o tratamento mais apropriado é aquele que se preconiza individual, ou seja, um tratamento que visa eliminar/remitir a inflamação pelo maior tempo possível e evitar recaídas/re-actividade.

Cabe aos pediatras especialistas que acompanham a criança fazer um ponto de situação de actividade da doença e escalar de forma agressiva quando há evidência clara de maior actividade, diminuir doses ou descontinuar de forma controlada o tratamento quando não existe evidência de doença activa, ou até mesmo mudar a via de abordagem terapêutica de médica para cirúrgica quando a progressão da doença se dá no sentido estenótico.

Outros conceitos a referir são os conceitos de *Step-Up/Top-Down* na abordagem inicial terapêutica. *Step-Up* são estratégias de indução de tratamento que são efectuadas de forma rapidamente progressiva, quando a gravidade da actividade da doença e a ausência de resposta às primeiras terapêuticas as justificam (corticóides>imunomoduladores>biológicos). Já o *Top-Down* preconiza uma estratégia terapêutica mais agressiva, iniciada com terapêuticas biológicas, passando progressivamente para imunomoduladores e salicilatos na doença inaugural mais severa (fenótipo fistulizante/estenosante grave, com complicações e manifestações peri-anais e/ou abscessos).¹

A abordagem terapêutica farmacológica faz-se, presentemente, segundo o esquema de indução de remissão em doença activa e manutenção da remissão. Ambas as fases compreendem classes farmacológicas que podem ser distintas mas cujo objectivo passa pela mitigação da inflamação de forma imunomoduladora, mesmo até imunossupressora. Nesse sentido surgiu o Consenso da Organização Europeia de Crohn e Colite (*ECCO – European Crohn's and Colitis' Organization*) e da *ESPGHAN* que criou recomendações práticas da abordagem terapêutica baseadas na evidência em 2014¹⁴ e que de seguida se explicitam:

Tratamento Farmacológico de Indução de Remissão:

- NUTRIÇÃO ENTÉRICA (NE) – O tratamento de primeira linha e transversal a todas as formas de doença. Será abordada de forma extensa mais à frente neste trabalho.

- **CORTICOSTERÓIDES** – Recomendados para indução de remissão na doença activa luminal moderada a severa, quando a NEE não é opção. Caso a resposta terapêutica às doses por via oral não sejam satisfatórias, corticosteróides por via endovenosa podem ser utilizados. Como terapêutica de manutenção, os corticosteróides não são recomendados. A eficácia desta classe farmacológica está bem demonstrada, no entanto, as preocupações com os seus efeitos secundários introduziram reticências no seu uso e abordagens mais selectivas de modo a mitigar complicações como o atraso de crescimento. Mesmo assim não existe uma estratégia clara de como diminuir doses de forma o mais apropriada possível. A regeneração mucosa da doença activa não se correlaciona com a resposta clínica, ou seja, os doentes apresentam melhoria sintomatológica sem evidência endoscópica de regeneração mucosa intestinal. A dependência, ou mais raramente, a resistência de corticosteróides, faz com que o plano terapêutico passe por outros fármacos poupadores dos corticosteróides. Os efeitos secundários da corticoterapia são a predisposição para infecções, fácies cushingóide, diminuição da massa óssea (necrose avascular da cabeça do fémur), inibição do crescimento, acne e humor lábil.

- **AMINOSSALICILATOS** – São anti-inflamatórios e inibem a produção de citocinas e radicais livres bem como de prostaglandinas. O ácido 5-aminossalicílico ou Mesalazina (5 – ASA) não mostrou benefícios na indução de remissão de doença, estando reservado para doentes com actividade de doença muito ligeira (particularmente doentes com doença do cólon). A Sufassalazina tem a mesma indicação mas apenas para crianças menores de 5 anos onde a NEE e os corticosteróides estão contraindicados por razões de adesão à terapêutica e de efeitos secundários respectivamente.

Tratamento Farmacológico de Manutenção da Remissão:

- **TIOPURINAS** – São fármacos citostáticos e apenas para tratamento de manutenção. A Azatioprina (AZA) e a 6-Mertaptopurina (6-MP) são os fármacos mais usados, de todos os modos, dado que o seu tempo de actuação como imunomoduladores demora a estabelecer-se, a sua máxima eficácia pode só ter resposta após meses. Por esta razão deve iniciar-se a terapêutica com tiopurinas ainda em combinação com os corticosteróides de modo a diminuir progressivamente as doses até suspender a corticoterapia. Devido à sua capacidade citostática e toxicidade medular (através de níveis altos de 6-tioguanina), é importante que os doentes que forem sujeitos a esta terapêutica sejam testados para a deficiência da enzima tiopurina metiltransferase

(TPMT) que é grave em 0,3% da população e moderada em cerca de 11%. Esta classe farmacológica provoca mielossupressão e toxicidade hepática mesmo com níveis adequados da TPMT. As crianças que estejam em terapêutica com estes imunossupressores devem ser testadas com hemogramas e enzimas hepáticas (mandatórias no 1º mês). Outros efeitos secundários à imunossupressão são a pancreatite, artrite, febre, predisposição a infecções, *rash* cutâneo e artralguas.

- METOTREXATO – Inibidor do ciclo do folato, resulta na interrupção posterior da síntese de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) e Ácido Ribonucleico (ARN). Recomendado o seu uso em associação com folatos em crianças em remissão ou quando não responsivas a Tiopurinas com risco de gravidade de doença. Apresenta taxas de remissão que podem ir aos 62% com manifestações indirectas de regeneração mucosa através do crescimento *catch-up* que as crianças evidenciam, recomendando-se a diminuição de dose ou até mesmo a substituição quando existe evidência de remissão. A sua toxicidade manifesta-se sobretudo por hepatite e pneumonite de hipersensibilidade (complicação bastante rara), *rash*, sintomas gripais e náuseas/vómitos.

- BIOLÓGICOS (anti-Factor de Necrose Tumoral α – anti-TNF α) – Anticorpos contra o TNF α que impedem a sua ligação a receptores membranares presentes nas células imunes que propaga a inflamação crónica. Embora sem um mecanismo de acção totalmente conhecido, pensa-se que possam desviar a inflamação molecular no sentido regulatório mitigando a concentração de citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias como a IL-1, IL-6, IL-8 e IL-23. Os mais estudados na DC e especialmente na DC em idade pediátrica são o Infliximab (anticorpo quimérico monoclonal 70% humano e 30% rato) e o Adalimumab (anticorpo humano monoclonal). Ambos são recomendados na DC com actividade inflamatória crónica activa quer na indução como na remissão em monoterapia.^{14,15} São também recomendados para crianças com doença peri-anal fistulizante activa como indutores e de manutenção com terapêutica cirúrgica concomitante.^{14,15} Pode ser o tratamento de primeira linha quando as manifestações extra-intestinais graves dominam o quadro inflamatório da criança (artrite, pioderma gangrenoso). A sua eficácia deve ser sempre avaliada (testar presença de anticorpos anti-anti-TNF) e descontinuados quando não existe resposta. É obrigatório testar a criança para tuberculose antes de iniciar o tratamento.¹⁴ A eventual estratégia de *Top-Down* para Metotrexato ou Tiopurinas pode ser adoptada se a remissão for atingida. Ambos os anticorpos disponíveis são igualmente eficazes em doentes que nunca foram submetidos a estes agentes, com

evidência de regeneração intestinal dependente de dose com respostas positivas no crescimento da criança. Os efeitos secundários que podem surgir são reacções agudas de infusão, de hipersensibilidade, declínio dos níveis séricos do fármaco e a perda de resposta ao mesmo. Os sintomas das reacções agudas de infusão revertem com a suspensão da infusão, ou com o aumento do tempo de perfusão da mesma dose.¹⁴

3. A MICROBIOTA

A Microbiota define-se como o conjunto dos vários tipos de organismos que formam o ecossistema intestinal humano e que vivem em simbiose. Existe também o termo Microbioma que se refere, de modo mais amplo, à concentração genética presente no intestino humano (que acumula seres eucariotas e procariotas) e que abarca também o genoma microbiano. Sabe-se que o microbioma pode ser até 150 vezes superior ao genoma humano presente num indivíduo saudável.¹⁶

Sabe-se que a Microbiota é altamente específica do indivíduo e que já está presente aquando do nascimento da criança embora não de forma complexa como na sua infância precoce ou até mesmo na vida adulta,¹⁷ podendo encontrar-se de forma aderente ou não ao epitélio intestinal.

As funções da Microbiota intestinal passam por maturação¹⁰; imune e regulação da tolerância imunológica, função metabólica associada à digestão de nutrientes que não seria possível de outra forma, síntese de compostos bioactivos e função de protecção, nomeadamente através da competição e da manutenção da barreira intestinal íntegra.^{16,17}

O epitélio reconhece a Microbiota específica e responde com um aumento da produção de citocinas e quimiocinas que promovem uma resposta imune específica de antigénio.¹⁸

Uma perturbação neste equilíbrio homeostático pode afectar a permeabilidade intestinal e predispor o indivíduo a doenças metabólicas.¹⁷

A partir desta conclusão, surge o paradigma das DII e da sua patogénese onde a hipótese de que a desregulação deste ecossistema, definida como Disbiose, em indivíduos imunológica ou geneticamente susceptíveis, pode ser um dos pontos fulcrais deste grupo de doenças.¹⁹

3.1. A Microbiota na criança saudável

Na idade pediátrica é útil elucidar a evolução da Microbiota em indivíduos saudáveis para uma melhor compreensão das alterações existentes nos indivíduos afectados pela DC.

Karlsson, C, em 2011¹⁷ introduz, na sua tese doutoral da Universidade de Lund, uma evolução da Microbiota na criança saudável que se esquematiza abaixo na tabela 4.

Tabela 4 - Evolução da Microbiota na criança saudável, adaptado da referências 15 e 16.

Filo bacteriano ou Reino	1^{as} horas de vida	1^{os} dias – 1^a semana	Até 6 meses	1^o ano de vida - Lactente	Infância	
<i>Firmicutes</i>	<i>Streptococcus</i>					
	<i>Lactobacillus</i>					
	<i>Enterococcus</i>					
	<i>Clostridium</i>					
					<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	
						<i>Veillonella</i>
						<i>Faecalibacterium</i>
			<i>Staphylococcus</i>			
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i>					
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>					
<i>Proteobacteria</i>	<i>Escherichia coli</i>					
	<i>Salmonella</i>					
<i>Fusobacteria</i>					<i>Fusobacterium</i>	
<i>Archea</i>				<i>Archea</i>		
<i>Fungi</i>				Funghi		

Esta evolução não depende de factores arbitrários já que as primeiras bactérias a colonizar o até então intestino estéril são aeróbias. O potencial oxidativo é máximo nos primeiros dias de vida, mas à medida que esse potencial é consumido, criam-se novas condições para microrganismos anaeróbios. Esta Microbiota bacteriana na criança saudável não se encontra distribuída pelo tracto gastrointestinal de forma homogénea. Uma melhor percepção pode ser dada através da Figura 3.

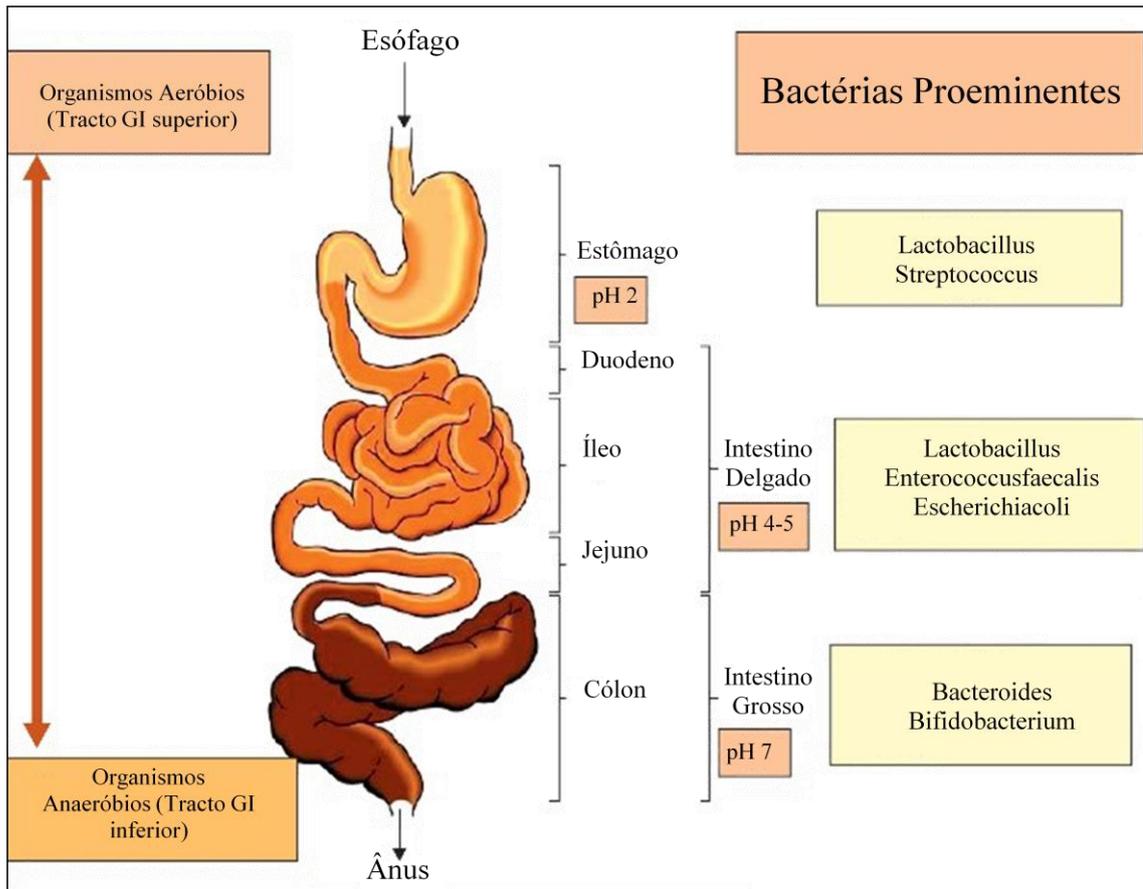


Figura 3 - Distribuição bacteriana na infância pelo trato GI. Adaptado da referência 20.

Na verdade, a Microbiota de bactérias é cerca de 90% constituída pelo filo *Firmicutes* e *Bacteroidetes*¹⁶ ao fim de dois anos de vida e é similar à Microbiota bacteriana dos adultos.²¹ Dentro dos *Firmicutes*, os clusters de maior expressão são os *clostrídias* cluster IV (cujo principal representante é a bactéria produtora de ácido butírico que se considera ter propriedades anti-inflamatórias *Faecalibacterium prausnitzii*²²).

A maior concentração de microrganismos está no cólon.¹⁶ A colonização destas regiões não se faz de forma estática e na colonização da vida neonatal temos a via de parto e o tipo aleitamento oferecido¹⁷ como factores determinantes na colonização da vida neonatal. Como se pode inferir, a evolução da Microbiota na criança é menos resistente e resiliente pois o trato gastrointestinal passa do estéril para um estado colonizado complexo em poucos anos de vida, o que produz alterações dinâmicas na mucosa num curto intervalo temporal.²¹

3.2. A Microbiota na criança com Doença de Crohn

Diversos estudos têm vindo a melhorar a compreensão do conceito de Disbiose, anteriormente abordado, onde este desequilíbrio na Microbiota intestinal, aliado a defeitos de imunorregulação e genéticos do hospedeiro, podem predispor mais precocemente a DII.²³

Schwartz et al.,¹⁹ no seu trabalho de investigação com DII, identificaram a presença de Disbiose em idades mais jovens particularmente na DC e a sua actividade, algo que se pode observar na Figura 4.

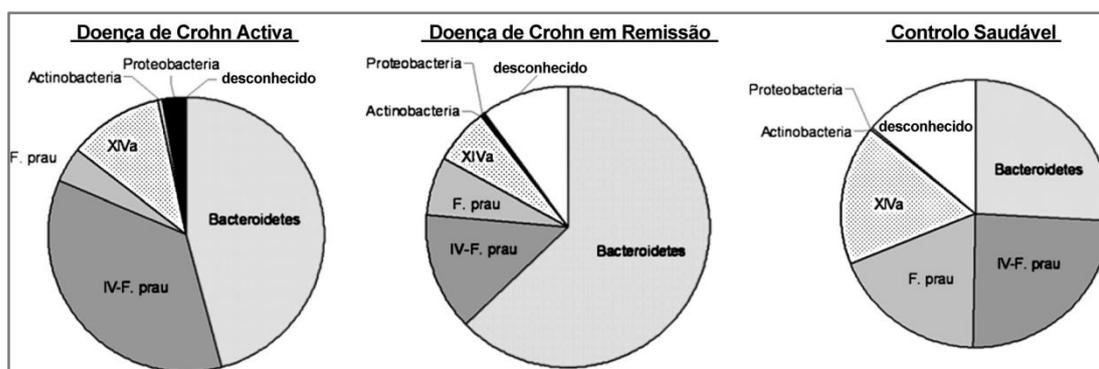


Figura 4 - Distribuição relativa da Microbiota na DC em actividade, remissão e no controlo saudável. Adaptado da referência 19.

No grupo de DC, tanto em actividade como em remissão, os subgrupos apresentaram menores concentrações fecais de *Bifidobacterium* e de *Faecalibacterium prausnitzii* e menos densidade bacteriana populacional²⁴ quando comparados com o grupo controlo. O grupo de doença em actividade tinha concentrações significativamente maiores de *Escherichia Coli* representando até 3% do total da Microbiota encontrada. Esta Disbiose pode inclusivamente ser mais premente quando se divide ainda o grupo de doença activa em doença activa ligeira e doença activa moderada,²³ com o padrão de redução de *F. prausnitzii*.

Schwartz et al.¹⁹ demonstraram também que em idade pediátrica é possível identificar uma maior concentração fecal de ADN humano e fungos na DC o que é compatível com aumento da inflamação local com perda celular.

O isolamento das estirpes *Escherichia coli* adesiva e invasiva (ECAI) no epitélio intestinal foi identificada para a DII em idade pediátrica,²⁵ sugerindo que também existem espécies bacterianas patogénicas que perpetuam a inflamação intestinal.

Os indivíduos que sofrem de DC demonstram uma incapacidade de eliminar eficazmente microrganismos que penetrem a barreira intestinal, o que pode ser fundamentado pelos já explicitados defeitos no gene NOD2/CARD15 que, com a não activação da via do Factor Nuclear kappa β (NF- κ β) levam a uma resposta intracelular deficitária no reconhecimento de bactérias.¹⁰

4. A NUTRIÇÃO ENTÉRICA NA DOENÇA DE CROHN

A criança com DC apresenta uma complicação exclusiva da idade infantil que surge por diversos factores: inerentes à própria fisiologia, como o aumento de necessidades nutricionais por crescimento, ou outros factores relativos à doença em si.

Na DC a malabsorção entérica de nutrientes essenciais, a perda proteica, o catabolismo celular aumentado e a inibição do apetite, estão condicionados pelo ambiente inflamatório. Muitas vezes o apetite está relacionado por sintomas em si, isto é, a criança associa o início de sintomas a refeições levando à malnutrição. Quando agregada a terapêutica corticóide a este ciclo, emerge o atraso de crescimento estaturponderal e pubertário ou a incapacidade da criança em atingir o seu potencial ideal/máximo de crescimento.¹

De modo a mitigar estas consequências, surgiu a necessidade de oferecer à criança alternativas terapêuticas ou dietéticas que pudessem potenciar o seu crescimento ao mesmo tempo que não apresentassem os efeitos secundários da corticoterapia.

A Nutrição Entérica (NE) como estratégia terapêutica veio dar resposta a esta necessidade, tendo como objectivo a ingestão de fórmulas líquidas adaptadas à criança e às suas necessidades energéticas e nutricionais.

Existem três tipos de fórmulas: elementar, semi-elementar e polimérica. A diferença entre elas passa pela fonte proteica, em forma de aminoácidos na elementar, péptidos e cadeias curtas na semi-elementar e proteínas na fórmula polimérica. Todas contêm outros nutrientes de fácil digestão e absorção como minerais, vitaminas e pequenas quantidades de lípidos.²⁶ A maior adesão terapêutica passa pela fórmula polimérica devido à sua palatabilidade, custo-efectividade, requerendo uma menor utilização de sonda naso-gástrica. Qualquer uma das fórmulas pode ser tolerada pela via oral ou através de uma sonda naso-gástrica, no entanto apenas devem ser dadas pela última via quando a criança não tolera a via oral ou, se através da ingestão das fórmulas, não se consiga obter a percentagem adequada de calorias que serão cerca de 20% acima das necessidades diárias.

Este tipo de terapêutica pode ser dada como indutora de remissão e única terapêutica, tratando-se assim de Nutrição Entérica Exclusiva (NEE), ou para manutenção de remissão de doença com a Nutrição Entérica Parcial (NEP).

Não é ainda conhecido o seu modo de acção, mas várias hipóteses são conjecturadas, tais como: eliminação de antigénios dos alimentos, correcção da permeabilidade intestinal, diminuição da síntese de mediadores inflamatórios pela redução de lípidos da dieta normal e entrega de micronutrientes importantes ao intestino.

4.1. A Nutrição Entérica Exclusiva (NEE)

A NEE com fórmula polimérica é o tratamento de primeira linha na DC para indução de remissão¹⁴ em doença activa ligeira a moderada. Esta terapêutica é dada em exclusividade, sendo a única ingestão alimentar efectuada pela criança.

Os ciclos podem ser de 2-12 semanas, sendo que a maior parte dos estudos utiliza ciclos de 6-8 semanas.¹⁴

A sua eficácia é similar à terapêutica com Corticosteróides na indução de remissão²⁷ e a sua escolha deve ser independente do fenótipo da doença.²⁸ Contudo, na DC confinada ao cólon, a resposta à NEE é menos expressiva, tal como acontece quando a doença não é inaugural.

Está demonstrado que existe uma melhoria nos scores de Qualidade de Vida,²⁹ regeneração da mucosa intestinal,²⁹⁻³¹ redução dos valores séricos dos parâmetros inflamatórios e de perda proteica como a albumina,²⁹⁻³³ sendo também conseguido um aumento de peso e/ou estatura (ou um crescimento adequado para a idade da criança).^{23,24,25,28,29}

Verifica-se que a remissão, quando alcançada, se mantém a longo prazo (um ano) mesmo com o início posterior de uma terapêutica de manutenção.³⁰

4.2. A Nutrição Entérica Parcial (NEP)

Após a indução da remissão da actividade da doença com a NEE ou Corticosteróides, é possível a criança manter uma estratégia de Nutrição Entérica Parcial (NEP), ou seja, manter fórmulas suplementares adaptadas às suas necessidades nutricionais com introdução de uma dieta normal.

A sua utilização foi sugerida para manter a criança em remissão de forma mais sustentada.^{34,35} Da mesma forma que a NEE, as crianças tratadas com estas fórmulas adaptadas e com terapêutica de manutenção associada, demonstraram uma continuidade no seu crescimento estatura-ponderal.³⁴

5. DISCUSSÃO - A INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO ENTÉRICA NA MICROBIOTA

Como previamente descrito, a NE é uma terapêutica cujos resultados são benéficos mas o seu *modus operandi* ainda não está completamente estabelecido. Uma das hipóteses que parece ajustar-se é a de que a utilização destas fórmulas permite influenciar a Microbiota do tracto gastrointestinal na criança com DC.

Leach et al.³⁶ em 2008, no seu estudo com crianças com DC durante e após NEE, pretenderam compreender as alterações na actividade inflamatória da doença através das alterações ocorridas em grupos da Microbiota bacteriana. Os seus resultados, comparados com grupo controlo saudável, com amostras fecais, análise de um marcador fecal de inflamação (S100A12) e variação do PCDAI das crianças afectadas com DC, demonstraram que existe uma modelação da Microbiota intestinal pela NEE. Essa modelação é na sua maioria pelos grupos *Clostridia leptum* (mesma família bacteriana que *Faecalibacterium prausnitzii*) ao fim de 8 semanas com NEE. Com este mesmo grupo de bactérias explicitaram que a estabilidade da composição deste grupo (aumento da expressão) está associada a uma redução da inflamação e actividade da doença. Também evidenciaram que existe uma correlação positiva entre Bacteroides, mais especificamente do grupo *Prevotella* com uma redução concomitante do PCDAI associada a alterações da concentração destas bactérias.

Embora possam ajudar na compreensão da variedade de factores em mutação pela NEE, estes resultados têm os seus limites pois, como os próprios autores defendem, são resultados baseados em amostras pequenas (6 amostras do grupo afectado) e que não são facilmente generalizáveis.

Num estudo mais amplo (18 crianças afectadas e 12 saudáveis) de Tjellström et al.,³⁷ em 2012, investigaram-se padrões da função Microbiota através do padrão de ácidos gordos de cadeia curta em amostras fecais. Esse padrão levou à criação de 2 índices, o índice A que diz respeito a um padrão pro-inflamatório (metabolismo glicídico) e um B (metabolismo proteico) que reflecte o padrão anti-inflamatório (com maior produção de ácido butírico). As amostras fecais foram colhidas no início do tratamento com NEE e após a sua suspensão às 6 semanas. Os resultados demonstraram um aumento do índice A e um índice B diminuído pré-NEE. Após o tratamento com a

mesma verificou-se um declínio do índice A e um correspondente aumento do índice B, nas mesmas condições. Um ponto importante a assinalar é que este estudo assumiu estes resultados para o grupo de crianças com doença ileo-cólica mas os resultados relativos aos doentes no grupo de doença peri-anal já não se verificaram. Este ponto levanta questões que já anteriormente haviam sido colocadas quanto à eficácia da NEE na doença colónica/peri-anal e a sua relação com um diferente nicho de Microbiota afectada.³⁸

Quince et al.,³⁹ no seu estudo inovador de 2015, utilizando amostras fecais de 23 doentes em idade pediátrica e 21 controlos saudáveis, estudaram, através de técnicas de sequenciação genética, alterações na Microbiota durante o ciclo de NEE. Neste estudo provaram que, apesar do benefício da NEE a que os seus doentes com DC foram submetidos, a diversidade da Microbiota intestinal diminuiu e tornou-se ainda mais disbiótica, afastando-se da similaridade com controlos saudáveis. A abundância de quase metade da *taxa* bacteriana sofreu um declínio. Também evidenciaram que a capacidade funcional da Microbiota das crianças com DC era maior apesar da diminuição da diversidade funcional das mesmas durante o tratamento com NEE. Procuraram também relacionar a influência desta Disbiose com a inflamação (através de valores de CF) e foram apontados cerca de catorze unidades taxonómicas operacionais (14 grupos de bactérias que apresentam características em comum apesar de não serem da mesma espécie) que perfazem quase 78% da variação da concentração fecal de CF. A abundância de genes que codificam proteínas envolvidas na biossíntese de vitaminas do complexo-B estava diminuída no final da terapia com NEE, apontando os autores como principal razão desta última conclusão, a utilização de vitaminas na preparação das fórmulas adaptadas.

Quanto a este estudo, embora as técnicas utilizadas sejam de alta tecnologia e com grande capacidade de tratamento de dados informáticos, não permite uma generalização dos seus resultados, pois as amostras foram retiradas de um número reduzido de crianças (classificadas pela Classificação de Montreal) e que não são representados pela Classificação de Paris (que seria mais adequada). Para além desta limitação acrescenta-se o facto de as análises efectuadas terem sido de matéria fecal e poderem não espelhar o que ocorre na Microbiota aderente.

Utilizando uma técnica de sequenciação genética, Lewis et al.,²³ no seu estudo de 2015, também incluíram 85 doentes, onde efectuaram uma análise da Microbiota, dividindo os mesmos doentes em dois grupos: um grupo de doentes com uma análise de Microbiota mais similar (57 doentes) à do grupo controlo (26 crianças saudáveis) e outro grupo de doentes com uma análise da Microbiota que se afastava (28 doentes) do grupo controlo. Efectuaram o estudo de amostras fecais destes mesmos grupos em início de terapêutica com NEE. Tendo analisado a composição bacteriana, fúngica e de *Archea* antes de iniciar o tratamento e após uma semana, chegaram à conclusão que ao fim de 1 semana de tratamento com NEE, as crianças com DC que responderam à terapêutica apresentavam um maior afastamento (aumento da Disbiose) dos controlos independentemente da resposta terapêutica e da Disbiose inicial. A utilização de NEP foi alvo de estudo sem alterações na primeira semana de tratamento quanto à aproximação ou afastamento da Disbiose. Os autores sugerem que o efeito poderá ser dose-dependente ou até decorrente da suspensão da ingestão de alimentos.

Pelo contrário, à 4ª semana de terapêutica, não atingiu a composição bacteriana do grupo controlo embora se aproximasse do mesmo. Esta observação foi concordante com a diminuição dos níveis de ADN humano (diminuição da actividade inflamatória) presentes nas amostras fecais.

Apesar de a amostragem não ser a ideal para se poder proceder a uma generalização clinicamente significativa, estes resultados enfatizam o benefício de uma nutrição mais elementar de forma a controlar a actividade inflamatória associada à doença.

Demonstra-se assim que existe uma influência que poderá ser positiva na medida em que a utilização de NE parece promover a supressão inflamatória através da regulação da Microbiota.

6. CONCLUSÃO

A Nutrição Entérica tem demonstrado a sua eficácia na idade pediátrica e é neste momento a sua primeira linha de tratamento para indução de remissão. Todos os benefícios que advêm desta terapêutica estabelecem-na como tratamento de primeira linha da DC e admitem novas vias de explicação da patogénese da doença.

O conhecimento da Microbiota do tracto gastrointestinal permite também compreender que é necessária maior informação sobre o seu papel activo, previamente não explorado.

As novas evidências que relacionam o tratamento com a NE e o grau de Disbiose e a regressão da mesma com a regressão da inflamação, podem ajudar a encontrar novos parâmetros de medição mais fidedignos de resposta aos tratamentos.

A publicação de novos estudos sobre a via patogénica da Microbiota na doença e como a mesma pode ser alterada com NE, pode auxiliar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e a sua optimização para uma melhor qualidade de vida destas crianças.

7. AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à Doutora Ana Paula Mourato pela disponibilidade e pela orientação essencial na realização deste Trabalho bem como pela sua cumplicidade e exigência.

Em seguida, gostaria de ressaltar o papel preponderante de toda a Clínica Universitária de Pediatria pela organização dos módulos de Pediatria ao longo dos anos curriculares e por me terem feito considerar seriamente a especialidade.

Aos meus pais pelo amor incondicional e por moverem esforços incessantes para que cumpra todos os meus sonhos. À minha avó por todo o carinho e paciência e à minha irmã pelas críticas fundadas e sempre construtivas, bem como pelo seu apoio.

Às minhas amigas por me manterem a sanidade mental ao longo desta demanda.

E por último, mas não menos importante, ao Tiago Figueira, por ser um pilar de excelência científica, por me suportar e por sempre me fazer ultrapassar a mim própria em cada obstáculo.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Russell, D. C. W. and R. K. in *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* (ed. Robert Wyllie, Jeffrey S. Hyams, M. K.) 508–527.e10 (Elsevier Ltd, 2015).
2. Benchimol, E. I. *et al.* Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm. Bowel Dis.***17**, 423–439 (2011).
3. Molodecky, N. A. *et al.* Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology***142**, 46–54.e42 (2012).
4. Heyman, M. B. *et al.* Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J. Pediatr.***146**, 35–40 (2005).
5. Uhlig, H. H. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut***62**, 1795–805 (2013).
6. Schwabe, R. F. *et al.* REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology***147**, 990–1007.e3 (2014).
7. Zhang, Y.-Z. & Li, Y.-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J. Gastroenterol.***20**, 91 (2014).
8. Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. Crohn's disease. in *The Lancet***380**, 1590–1605 (Elsevier Ltd, 2012).
9. Sartor, R. B. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology***134**, 577–594 (2008).
10. Chermesh, I. & Shamir, R. The role of Microbiota in inflammatory bowel disease. *Ann. Nestlé***67**, 27–38 (2009).
11. Arie Levine, Ã. *et al.* ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents SOCIETY GUIDELINE. *JPGN***58**, (2014).
12. Levine, A. *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory

- bowel disease: The Paris classification. *Inflamm. Bowel Dis.***17**, 1314–1321 (2011).
13. Hyams, J. S. *et al.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr***12**, 439–447 (1991).
 14. Ruemmele, F. M. *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis***8**, 1179–1207 (2014).
 15. Walters, T. D. & Hyams, J. S. Can early anti-TNF- α treatment be an effective therapeutic strategy in children with Crohn's disease? *Immunotherapy***6**, 799–802 (2014).
 16. Quercia, S. *et al.* From lifetime to evolution: Timescales of human gut microbiota adaptation. *Frontiers in Microbiology***5**, (2014).
 17. Karlsson, C. *The Gut Bacterial Flora Focus on Early Life and Physiological Traits.* (2011).
 18. Fasano, A. Understanding the dialogue: The microbial-host interaction. *Ann. Nestle***67**, 9–18 (2009).
 19. Schwartz, A. *et al.* Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr.***157**, 240–244.e1 (2010).
 20. Tsaouri, S., Priftis, K. N., Chaliasos, N. & Siamopoulou, A. Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. *Allergol Immunopathol (Madr)***42**, 69–77 (2014).
 21. Cucchiara, S., Iebba, V., Conte, M. P. & Schippa, S. The microbiota in inflammatory bowel disease in different age groups. *Dig. Dis.***27**, 252–258 (2009).
 22. Sokol, H. *et al.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***105**, 16731–6 (2008).
 23. Lewis, J. D. *et al.* Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn's Disease. *Cell Host Microbe***18**, 489–500 (2015).
 24. Conte, M. P. *et al.* Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut***55**, 1760–1767 (2006).
 25. Negroni, A. *et al.* Characterization of adherent-invasive Escherichia coli isolated from pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.***18**, 913–924 (2012).

26. Russel, R. I. Progress report Elemental diets. *Gut***16**, 68–79 (1975).
27. Dziechciarz, P., Horvath, A., Shamir, R. & Szajewska, H. Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.***26**, 795–806 (2007).
28. Buchanan, E. *et al.* The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment. Pharmacol. Ther.***30**, 501–507 (2009).
29. Afzal, N. A. *et al.* Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment. Pharmacol. Ther.***20**, 167–172 (2004).
30. Berni Canani, R. *et al.* Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig. Liver Dis.***38**, 381–387 (2006).
31. Borrelli, O. *et al.* Polymeric Diet Alone Versus Corticosteroids in the Treatment of Active Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.***4**, 744–753 (2006).
32. Day, A. S. *et al.* Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J. Gastroenterol. Hepatol.***21**, 1609–14 (2006).
33. Cameron, F. L. *et al.* Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.***37**, 622–629 (2013).
34. Yamamoto, T. *et al.* Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: A prospective study. *Inflamm. Bowel Dis.***13**, 1493–1501 (2007).
35. Wilschanski, M. *et al.* Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut***38**, 543–548 (1996).
36. Leach, S. T., Mitchell, H. M., Eng, W. R., Zhang, L. & Day, A. S. Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.***28**, 724–733 (2008).
37. Tjellström, B. *et al.* Effect of exclusive enteral nutrition on gut microflora function in children with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.***47**, 1454–9 (2012).

38. Critch, J. *et al.* Use of Enteral Nutrition for the Control of Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.***54**, 298–305 (2012).
39. Quince, C. *et al.* Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children With Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. *Am. J. Gastroenterol.***110**, (2015).