

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Curso de Nutrição

Bruna Luísa Radavelli

**INTERVENÇÕES DIETÉTICAS, MICROBIOTA E DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre, 2015

Bruna Luísa Radavelli

**INTERVENÇÕES DIETÉTICAS, MICROBIOTA E DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado como requisito parcial para a obtenção do
grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Departamento de Nutrição.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Valesca Dall'Alba

Porto Alegre, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Radavelli, Bruna Luísa
INTERVENÇÕES DIETÉTICAS, MICROBIOTA E DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA /
Bruna Luísa Radavelli. -- 2015.
62 f.

Orientador: Valesca Dall'Alba.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2015.

1. Microbiota Intestinal. 2. Doença Inflamatória
Intestinal. 3. Intervenções Dietéticas. I. Dall'Alba,
Valesca , orient. II. Título.

Bruna Luísa Radavelli

**INTERVENÇÕES DIETÉTICAS, MICROBIOTA E DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, como requisito
parcial para a obtenção do grau de Bacharel em
Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Valesca Dall’Alba

Porto Alegre, ____ de dezembro de 2015

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Intervenções dietéticas, microbiota e Doença Inflamatória Intestinal: uma revisão sistemática”, elaborado por Bruna Luísa Radavelli, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^a Dr^a Vivian Cristine Luft - UFRGS

Dr. Eduardo Chiela - UFRGS

Prof^a Dr^a Valesca Dall’Alba – UFRGS – Orientadora

AGRADECIMENTOS

A minha família, por todo apoio durante o período de graduação.

Aos meus amigos, pelo incentivo e momentos alegres compartilhados neste período.

As minhas colegas de Nutrição, a Andreia por ter tornado minha vida acadêmica mais feliz e às estagiárias da UBS Santa Cecília por todo apoio e risadas, que tornaram meus dias muito melhores.

A minha família Porto Alegre, Bruna, Luana e Júlia por todo amor e carinho diariamente.

Ao meu namorado Jonas, por todos os abraços, auxílios e amor.

A Candice, minha querida terapeuta, por toda luz que trouxe a minha vida.

A Valesca Dall'Alba, minha professora orientadora, por todo o aprendizado, paciência e dedicação.

Ao Virgílio Strasburg, meu professor conselheiro, pelas conversas, apoio e felicidades.

RESUMO

Introdução: As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são um grupo de desordens crônicas do trato gastrointestinal, que incluem principalmente a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC) e afetam mais de 3,6 milhões de pessoas no mundo. Acredita-se que a intervenção dietética, incluindo a suplementação de pre e probióticos, é capaz de modular a microbiota e melhorar os sintomas e desfechos clínicos, principalmente associados à resposta inflamatória.

Objetivo: Revisar a literatura de forma sistemática e verificar as possíveis associações entre componentes dietéticos e a microbiota intestinal nos parâmetros clínicos da doença inflamatória intestinal, identificando o tipo, a dose e o tempo de intervenção.

Materiais e métodos: Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Bireme, Cochrane, Embase e Scielo, utilizando a seguinte combinação de descritores: "microbiota", "inflammatory bowel disease", "food", "diet" e "randomized controlled trial". Foram incluídos estudos publicados até outubro de 2015 nos quais tenha sido avaliada a modulação da microbiota intestinal por algum componente dietético e que apresentassem desfechos clínicos associados às DIIs.

Resultados: Na busca inicial foram encontrados 28 artigos, dos quais 4 preenchem o delineamento desejado (ensaios clínicos). Após a leitura dos resumos, os estudos permaneceram e foram incluídos mais três através de busca manual. A intervenção mais utilizada foi uso de prebióticos, incluindo Frutooligosacarídeos (FOS) ou FOS com Inulina, seguido pelo uso de probióticos. Os principais achados em relação à microbiota foram aumento da quantidade total de bactérias e da variabilidade (filos). Quanto ao impacto das intervenções do ponto de vista clínico, houve melhora da inflamação, verificada em parâmetros como proteína C reativa (PCR), interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Conclusão: Há evidências de que a dieta, especialmente os FOS e Inulina, têm impacto sobre a microbiota intestinal e que esta modulação estaria associada à melhora de parâmetros clínicos nos pacientes com DIIs. Porém, os estudos são heterogêneos, utilizando diferentes amostras, doses, tempo de intervenção e técnicas de análise da microbiota.

Palavras chaves: microbiota, doença inflamatória intestinal, nutrientes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%ID - Porcentagem de Identidade de Sequência

AMP – Peptídeo Antimicrobiano

CD – Células Dendríticas

CDAI – Crohn's Disease Activity Index

DC – Doença de Crohn

DGGE – Eletroforese com Gel Desnaturante

DII – Doença Inflamatória Intestinal

FISH – Hibridação Fluorescente in Situ

FODMAPS – Fermentáveis Oligo, Di, Monossacarídeos e Polióis

GALT – Tecidos Locais Linfoides Associados ao Intestino

HBI – Harvey-Bradshaw Index

IgA – Imunoglobulina A

IL – Interleucina

ILF – Folículos Linfoides Isolados

NEE – Nutrição Enteral Exclusiva

NPT – Nutrição Parenteral

OTUs – Unidades Taxonômicas Operacionais

PAMPs – Padrões Moleculares Associados aos Patógenos

PGE2 – Prostaglandina E2

RCU – Retocolite Ulcerativa

SOCS1 – Supressor de Sinalização de Citocinas 1

SSCP – Polimorfismos de Conformação em Hélice Simples

TGGE – Eletroforese em Gel de Gradiente de Temperatura

Th – T helper

T-RFLP – Polimorfismos de Fragmentos de Terminal de Restrição

TRL –Toll Like Receptors

SUMÁRIO

1 REFERÊNCIAL TEÓRICO	8
1.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.....	8
1.2 EPIDEMIOLOGIA	8
1.3 QUADRO CLÍNICO	9
1.3.1 Doença de Crohn.....	9
1.3.2 Retocolite Ulcerativa.....	9
1.3.3 Índices de Atividade da Doença.....	10
1.4 ETIOLOGIA	10
1.5 O COMPLEXO SISTEMA INFLAMAÇÃO, MICROBIOTA E DIETA	11
1.5.1 Sistema Inflamatório e Microbiota Intestinal.....	11
1.5.2 Microbiota Intestinal e Doença Inflamatória Intestinal	12
1.5.3 Dieta e Doença Inflamatória Intestinal	13
1.5.4 O Papel da Dieta na Modulação da Microbiota	14
1.6 TÉCNICAS DE ANÁLISE DA MICROBIOTA	15
2 JUSTIFICATIVA	17
3 HIPÓTESE.....	18
4 OBJETIVO	19
4.1 OBJETIVO GERAL	19
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
6 ARTIGO DE REVISÃO A SER SUBMETIDO A DIGESTIVE DISEASE AND SCIENCES	24
ANEXO A - NORMAS DA REVISTA DIGESTIVE DISEASE ANDSCIENCES	46
ANEXO B – CROHN’S DISEASE ACTIVITY INDEX (CDAI).....	54
ANEXO C – HARVEY-BRADSHAW INDEX (HBI).....	55
ANEXO D – INFLAMMATORY BOWEL DISEASE QUESTIONNARIE (IBDQ)	56

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de desordens crônicas do trato gastrointestinal, que incluem principalmente a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC) (HANAUER, 2006) e são consideradas uma desordem poligênica sendo familiar em 5-10% dos indivíduos e esporádica no restante dos casos (HALME et al., 2006). Estes dois fenótipos possuem descrições distintas, sendo a RCU uma inflamação contínua, limitada à mucosa e localizada no colon e a DC caracterizada por uma inflamação descontínua, transmural podendo envolver qualquer parte do intestino (WHELAN; QUIGLEY, 2013). Ambas com idade de pico de início dos 15 aos 30 anos, com casos tardios próximos dos 60 anos e início precoce com 10 anos de idade (KOSTIC; XAVIER; GEVERS, 2015), comprometendo de forma importante a qualidade de vida dos pacientes (GHOSH; MITCHELL, 2007).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

As DIIs afetam mais de 3,6 milhões de pessoas no mundo (LOFTUS, 2004), sendo que na América do Norte e na Europa, os casos dobram a cada década (MOLODECKY et al., 2012). Os países em desenvolvimento também tem demonstrado maior número de casos, tendo a RCU maior incidência do que a DC. (MOLODECKY et al., 2012). Além disso, a maior prevalência das doenças encontra-se no Canadá, no norte da Europa e na Austrália, sendo menos frequente na Ásia (MOLODECKY et al., 2012).

No Brasil, poucos são os estudos sobre os aspectos epidemiológicos das DIIs. Conforme dados da Organização Mundial de Gastroenterologia, a área geográfica brasileira é de baixa frequência. Em um estudo em São Paulo a prevalência de RCU foi de 14,81 e a de DC 5,65 casos por 100.000 habitantes, com incidência de 4,48 por 100.000 habitantes/ano para RCU e 3,5 casos por 100.000 habitantes/ano para DC (VICTORIA; SASSAKY; NUNES, 2009). No último ano do século XX e na primeira década deste século, é possível verificar aumentos significativos na frequência de novos casos de DII no país: o estudo retrospectivo de Parente e colaboradores, que avaliou a população do nordeste brasileiro, demonstrou um aumento da

incidência das DIIs, onde tinha-se 0,8 casos/105 habitantes em 1988, 1,53 casos/105 habitantes em 2007 e em 2012 já 12,8 casos/105 habitantes no estado do Piauí (PARENTE, 2015).

1.3 QUADRO CLÍNICO

1.3.1 Doença de Crohn

A DC é uma doença inflamatória intestinal, que pode afetar várias partes do trato gastrointestinal, apresentando-se de forma descontínua e que está associada a estenoses, abscessos e fístulas tanto internas, como enterocutâneas e perianais. Caracterizar o fenótipo da doença promove compreensão dos quadros clínicos e, conseqüentemente, em um tratamento mais eficaz (ASSCHE et al., 2010). O quadro clínico caracteriza-se geralmente por dor abdominal, febre, obstrução intestinal e diarreia com sangue e/ou muco (BAUMGART; SANDBORN, 2012). A diarreia crônica, a perda de sítios de absorção específicos e a má absorção difusa, corroboram para que os pacientes apresentem prejuízo no estado nutricional. O baixo peso e a desnutrição proteico-calórica são relatados em 20-85% dos pacientes com DC. Ainda, é comum os pacientes apresentarem deficiências de minerais, elementos traço e vitaminas. Neste contexto, ainda há a alta prevalência de deficiência de vitamina D, associado a um maior risco para osteoporose, podendo levar a maior morbidade esquelética e menor qualidade de vida (FORBES; GOLDESGEYME; PAULON, 2011).

1.3.2 Retocolite Ulcerativa

Diferentemente da DC, a RCU é uma forma de DII associada à inflamação do cólon e reto (PIODI; POLONI; ULIVIERI, 2014), na porção da mucosa ou na parte superficial da submucosa. Em casos mais graves, a colite pode expandir e atingir todo o intestino grosso, observando-se inflamação no íleo terminal (ilite por refluxo) (FLORES; DALL'ALBA; ALVES, 2015). Os sintomas incluem dores abdominais, diarreia, sangramento retal e em casos mais graves os pacientes podem ter perda de peso, má nutrição e anemia (CONRAD; ROGGENBUCK; LAASS, 2014). Além disso, essa patologia está associada a deficiências severas de nutrientes, incluindo nos minerais o magnésio, selênio, zinco (HEAD; JURENKA, 2003) e nas vitaminas, principalmente a D e K (PIODI; POLONI; ULIVIERI, 2014).

1.3.3 Índices de Atividade da Doença

A avaliação da atividade de doença das DIIs pode ser feita através de dois índices, o Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (ANEXO B) e o Harvey-Bradshaw Index (HBI) (ANEXO C). O primeiro é um índice específico de doença, restrito a pacientes com DC, avaliando a atividade da doença através de aspectos como bem-estar geral, hematócrito, dor abdominal, número de fezes líquidas ou macias por dia, uso de antidiarreico, peso corporal, massa abdominal e complicações, resumindo o valor ponderal de cada item e quantificando a gravidade global da doença em uma pontuação numérica, considerada remissão clínica um valor de $CDAI < 150$. Já o HBI é considerado uma versão simplificada do CDAI, com menor número de itens (bem estar geral, dor abdominal, número de fezes líquidas ou macias por dia, massa abdominal e complicações) atentando para sinais e sintomas das últimas 24h. Ao final calcula-se uma pontuação numérica e define-se a atividade da doença, sendo $HBI < 5$ considerado remissão clínica (YOSHIDA, 1999). A avaliação da qualidade de vida dos pacientes com DIIs é realizada principalmente através do Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), um questionário com 32 itens, que inclui a função intestinal, o estado emocional, sintomas sistêmicos e quadro social. A interpretação do inquérito é realizada por uma pontuação dos itens, sendo que varia de 32-224, com escores mais elevados indicando melhor qualidade de vida (SOSTEGNI et al., 2003).

1.4 ETIOLOGIA

A análise dos genes e loci genéticos envolvidos na DII mostram várias vias relacionadas com a homeostase intestinal, incluindo a função de barreira, restituição epitelial, defesa microbiana, regulação imune inata, geração de espécies reativas de oxigênio, autofagia, regulação da imunidade adaptativa, estresse do retículo endoplasmático e vias metabólicas associadas com a homeostase celular (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011). Já foram encontrados mais de 160 genes relacionados (FERGUSON, 2013), sendo o NOD2 o primeiro loci genético a ser associado com as DIIs (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011), mas há vários outros como o ATG16L1 e XBP1, os quais afetam ou podem afetar as células de Paneth (KASER; ZEISSIG; BLUMBERG, 2010), que estão localizadas no íleo terminal, nas bases das criptas intestinais e produzem defensinas antimicrobianas (STAPPENBECK; HOOPER; GORDON, 2002). O Nod2 é expresso pelas células de Paneth e os pacientes portadores de mutações neste gene tem demonstrado diminuição da transcrição da citocina antiinflamatória

interleucina 10 (IL-10) (PHILLPOT; GIRARDIN, 2009). Neste contexto, já foram observadas interações entre gene e dieta, nas quais determinados componentes dietéticos possuem potencial para compensar os polimorfismos genéticos através da modulação da função da proteína mutante resultante (NEUMAN; NANAU, 2012).

Outros fatores relacionados à doença são os imunes, relacionados com a homeostase intestinal e, os ambientais, representados por fatores dietéticos, pelo tipo de parto, idade, uso de antibióticos, infecção e estresse (BROWN et al., 2012).

1.5 O COMPLEXO SISTEMA INFLAMAÇÃO, MICROBIOTA E DIETA

1.5.1 Sistema Inflamatório e Microbiota Intestinal

No intestino a interação entre a microbiota e o sistema imunológico se dá através de três camadas, sendo a primeira a camada de muco, a segunda composta por células epiteliais e a terceira pela lâmina própria. Na primeira, se dá o contato com o lúmen pelos microrganismos e na parte interna com os peptídeos antimicrobianos (AMP's) e a imunoglobulina A (IgA); a segunda inclui células calciformes, enterócitos, de Paneth e M, as quais expressam os receptores envolvidos nos mecanismos de proteção (receptores semelhantes ao Toll - TLR, Nod-like); e, por fim, a terceira, que possui tecidos locais linfóides associados ao intestino (GALT) e folículos linfóides isolados (ILF) e placas de Payer (MARANDUBA et al., 2015).

O processo de recrutamento do sistema imune no intestino se dá através das células dendríticas (CD), que reconhecem os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) através de receptores específicos, como os TLR e, após, recrutam e ativam os linfócitos T e B presentes nos ILF, os quais ativam a resposta imune (MARANDUBA et al., 2015). A disbiose causa uma liberação aumentada de PAMPs e isso induz as CD e os macrófagos a secretar citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-12 e IL-23, as quais estimulam as células CD4+ T helper 1 (Th1) e Th17 (produz a IL-22), resultando em uma inflamação crônica (MAYNARD et al., 2012). Além disso, IL-10 e as células T reguladoras estão envolvidas na manutenção da tolerância aos microrganismos intestinais, mas recentemente foi identificado o supressor de sinalização de citocinas 1 (SOCS1) como um mediador essencial de tolerância imunológica no intestino e relacionado com a função da prostaglandina E2 (PGE2) (PATRIGNANI; TACCONELLI; BRUNO, 2014). Ou seja, o SOCS1 e PGE2 atuam conjuntamente como um mecanismo alternativo de tolerância intestinal.

1.5.2 Microbiota Intestinal e DII

A composição da microbiota intestinal começa durante o parto com os gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* derivados do canal vaginal e do leite materno. Na adolescência a diversidade filogenética aumenta e forma uma complexa, diversificada e dinâmica flora intestinal. Na fase adulta os indivíduos têm sua microbiota formada com quantidade e tipos diferentes de microrganismos (HAAG; SIEGMUND, 2015). Sabe-se que é composta por aproximadamente mil diferentes espécies, incluindo bactérias, fungos, bacteriófagos e vírus, os quais vivem sinergicamente com o hospedeiro (SCALDAFERRI et al., 2013), sendo microrganismos autóctones (residentes permanentes) e alóctones (transeuntes) (SAMUELSON; WELSH; SHELLITO, 2015). Além disso, não é homogênea, sendo presentes em um mamífero de 10^1 a 10^3 bactérias por grama no estômago e duodeno, 10^4 a 10^7 bactérias por grama no jejuno e íleo e em maior quantidade no cólon, chegando a 10^{11} a 10^{12} células por grama (SEKIROV; RUSSELL; ANTUNES, 2010). A predominância microbiana inclui 4 diferentes filos, sendo o *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria* e os dois primeiros compõem 90% da flora intestinal (DETHLEFSEN; MCFALL-NGAI; RELMAN, 2007). Arumugam et al (2011) analisaram o sequenciamento metagenômico de amostras fecais de indivíduos de diferentes países e confirmaram a prevalência de três gêneros: *Bacteroides* (enterotipo 1), *Prevotella* (enterotipo 2) e *Ruminococcus* (enterotipo 3), independente do sexo, nacionalidade, idade e IMC (ARUMUGAM et al., 2011). Neste contexto, a composição filotípica pode ser específica e estável em um indivíduo, conservando-se mais de 60% dos filos em um intervalo de 2 anos, o que mostra que cada hospedeiro tem um relacionamento biológico específico com a sua microflora (KINROSS; DARZI; NICHOLSON, 2011). A importância da microbiota para o hospedeiro inclui a digestão das fibras dietéticas, degradando os polissacarídeos em carboidratos menores, os quais são fermentados em ácidos graxos de cadeia curta como o acetato, propionato e butirato, fornecendo energia para os colonócitos, além de possuírem propriedades imunomoduladoras e (MORGAN et al., 2012) outras propriedades que auxiliam a definir a fisiologia do hospedeiro.

Estudos clínicos e experimentais sugerem que nas DIIs há um relativo desequilíbrio entre espécies de bactérias benéficas e patogênicas, sendo essas últimas predominantes, causando mudanças na composição da comunidade microbiológica (GENTSCHKEW; FERGUSON, 2012), de modo qualitativo e quantitativo. As alterações no perfil

microbiológico, incluem a redução da diversidade da microbiota e do filo *Firmicutes* (especialmente no grupo *Clostridium leptum*, destacando o *Faecalibacterium prausnitzii*) e aumento de *Proteobacteria* (MATSUOKA; KANAI, 2015). Além disso, resultados de vários estudos demonstraram que bactérias comensais, como *Escherichia coli*, *Bacterioides*, *Enterococcus* e *Klebsiella* estão envolvidas na inflamação intestinal e que espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são benéficas para a modulação do balanço da microbiota intestinal (LAKATOS et al., 2006; LLOPIS et al., 2009). Por fim, recentes evidências sugerem que a dieta influencia a composição da flora intestinal, podendo afetar a imunidade e o metabolismo dos indivíduos e, conseqüentemente, sua suscetibilidade a doença (BROWN et al., 2012).

1.5.3 Dieta e DIIs

Alguns estudos identificaram padrões de dietas que afetavam a DII, apontando maior risco para indivíduos que consumiam maior quantidade de carnes e gorduras, principalmente os ácidos graxos poliinsaturados e ômega-6 e do contrário, aqueles que tinham uma dieta rica em fibras, frutas e vegetais (HOU; ABRAHAM; EL-SERAG, 2011). O cálcio e a vitamina D parecem ter efeitos antiinflamatórios (CANTORNA et al., 2004), diferentemente do ferro, o qual é utilizado pelas bactérias e está relacionado com a invasão de espécies proinflamatórias (NAIRZ et al., 2010).

A relação entre a dieta e as DIIs também é estudada através de intervenções dietéticas e análises de grupos alimentares distintos e seu impacto na atividade e sintomas da doença. Hou et al (2011), demonstraram que o alto consumo de gorduras, ácidos graxos poli-insaturados, ômega-6 e carne foi associado a um aumento no risco de DC e RCU, enquanto que uma maior ingestão de fibras e frutas foi associado a menor risco para DC, assim como o consumo aumentado de vegetais foi associado a menor risco para RCU (HOU; ABRAHAM; EL-SERAG, 2011). Já Chen et al (2014) analisaram ainda o efeito de baixa ingestão de glúten, laticínios e FODMAPS (fermentáveis oligo, di, monossacarídeos e polióis). Os FODMAPS são carboidratos de cadeia curta, altamente fermentáveis, porém pouco absorvidos. Incluem os frutooligosacarídeos, lactose, frutose, galactanos e sorbitol e uma dieta com baixa quantidade destes nutrientes parece diminuir os sintomas gastrointestinais na DC e RCU. Os alimentos que contém o glúten, como trigo, cevada e centeio, parecem piorar os sintomas dos pacientes com DIIs. Por fim, os estudos com laticínios são controversos, mas em alguns casos a diminuição

da ingestão mostra efeitos sobre a ativação do sistema imune e consequente melhora dos sintomas (CHEN et al., 2014).

As vias de administração de dieta, a partir de uma comparação entre nutrição enteral e parenteral também vem sendo estudadas no curso das DIIs. A Nutrição Parenteral Total (NPT) tem sido utilizada em alguns estudos como terapia para melhora dos sintomas e, a Nutrição Enteral Exclusiva (NEE), parece induzir e manter a remissão, sendo utilizada como primeira linha de terapia em alguns locais do mundo, já que tem impacto mais positivo na permeabilidade intestinal (ALBENBERG; LEWIS; WU, 2013).

1.5.4 O Papel da dieta na modulação da microbiota

A dieta e em especial alguns componentes específicos, como vitaminas, aminoácidos e ácidos graxos de cadeia curta podem auxiliar na regulação da função imune da mucosa intestinal (BRESTOFF; ARTIS, 2014). Os pre e probióticos podem ser utilizados na tentativa de modular a microbiota intestinal e contribuir para o tratamento das DIIs.

As diretrizes da WHO (2011) definem os probióticos como microrganismos vivos que quando administrados em quantidades apropriadas conferem benefício à saúde do hospedeiro, sendo mais amplamente utilizadas as espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobactérias* e podem ser incluídos em preparações de produtos como alimentos, medicamentos e suplementos dietéticos. Nas DIIs, os probióticos podem aumentar a biodiversidade e melhorar os sintomas intestinais, podendo suprimir a inflamação e/ou ativar a imunidade inata e auxiliar no tratamento (SAEZ-LARA et al., 2015). Já os prebióticos, como oligofrutose, inulina, galactooligosacarídeos e lactulose, são substâncias alimentares que nutrem um grupo específico de microrganismos existentes no intestino, favorecendo em maior escala o crescimento de bactérias benéficas e podendo ser inclusos como ingredientes de produtos alimentícios. Deste modo, podem reestabelecer o balanço da microbiota intestinal e trazer benefícios para a saúde do hospedeiro. Dentro deste contexto, ainda há os simbióticos, os quais são combinações apropriadas de prebióticos e probióticos, exercem por tanto, os efeitos destes dois componentes dietéticos (WHO, 2011).

As fibras dietéticas, que podem ser solúveis, como pectina e inulina ou insolúveis, representadas pela lignina, celulose e B-glucanos (SLAVIN, 2013), sofrem fermentação das bactérias anaeróbicas do colon formando os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), a principal

fonte de energia para os colonócitos, sendo associado neste contexto o nível de AGCC com a mudança da composição da microbiota pela variação do Ph (SIMPSON; CAMPBELL, 2015). Assim, esses componentes dietéticos possuem potencial para promover benefícios na flora intestinal, sendo utilizadas em estudos de intervenção dietética em pacientes com DIIs.

Mudanças modestas na composição dietética possuem um efeito limitado sobre a composição da microbiota (WU et al., 2012) e há controvérsias se essa alteração pode ser efetiva para tratar a doença (LEE et al., 2015).

1.6 TÉCNICAS DE ANÁLISE DA MICROBIOTA

A análise da comunidade microbiana é realizada através da metagenômica, um método de estudo de cultura independente e baseada no sequenciamento do conjunto coletivo de genomas de comunidades microbianas mistas, com o objetivo de reconhecer a sua composição e características funcionais (PETROSINO et al., 2010). Sendo assim, nos mostra todos os genes existentes na flora intestinal ou grupos específicos. O principal marcador molecular utilizado para as análises é o gene 16S RNA ribossomal (16S rRNA), por ser conservado em todas as eubactérias, ter um tamanho relativamente pequeno, adequado equilíbrio de conservação e variabilidade, com variação suficiente para distinção de diferentes espécies e semelhança que possibilita identificar bactérias pertencentes a determinados grupos filogenéticos (SEKIROV; RUSSELL; ANTUNES, 2010). Deste modo, as técnicas moleculares baseadas em sequenciamento de genes 16S rRNA tornaram-se um método padrão para identificação e classificação de espécies bacterianas. As técnicas mais utilizadas para análise de DNA são baseadas em PCR, incluindo a eletroforese com gel desnaturante (DGGE), eletroforese em gel de gradiente de temperatura (TGGE), polimorfismos de conformação em hélice simples (SSCP) e polimorfismos de fragmentos de terminal de restrição (T-RFLP). Todos estes métodos utilizam a amplificação por PCR a partir de um primer alvo para o gene 16S rRNA de uma bactéria específica, sendo que para o DGGE e TGGE os fragmentos amplificados são separados com base no comportamento de fusão específica da sequência. Outros métodos incluem o Metatranscriptoma, o qPCR e a Hibridação Fluorescente in situ (FISH). O primeiro é baseado na alta taxa de transferência de sequenciamento de RNA isolado a partir de populações microbianas complexas, em oposição ao conteúdo de DNA; o qPCR, é utilizado geralmente para confirmação de resultados e aponta para grupos taxonômicos bacterianos específicos, não

possibilitando identificar novas espécies e o FISH rotula células bacterianas com uma sonda fluorescente que também reconhece um grupo particular de bactérias (GONG; YANG, 2012).

Os tipos de microrganismos presentes em uma amostra da comunidade podem ser identificados por comparação de suas sequências de genes de 16S rRNA com sequências anteriormente analisadas, sendo que a similaridade das sequências isoladas com as no banco de dados podem ser mais ou menos identificados. Assim, há a porcentagem de identidade de sequência (%ID), na qual uma sequência com >97% de %ID são consideradas da mesma espécie, >95% do mesmo gênero e >90% da mesma família (SEKIROV; RUSSELL; ANTUNES, 2010). Além disso, a diversidade de uma comunidade microbiana pode ser estimada através da observação do número de novas sequências 16S rRNA, armazenadas em Unidades Taxonômicas Operacionais (OTUs) (PETERSON et al., 2010).

2 JUSTIFICATIVA

A dieta e especialmente alguns componentes dietéticos, como pre e probióticos, vem sendo utilizados como uma estratégia de tratamento para amenizar sintomas das DIIs. Ainda são escassas na literatura informações sobre o papel da microbiota e de que maneira a dieta pode modular sua composição ou mesmo, se estas mudanças podem efetivamente ter impacto positivo nos sintomas e no curso das DIIs. É preciso avaliar a eficácia das intervenções dietéticas sobre microbiota de pacientes com DII, tanto em relação ao tipo, como também quantidade e tempo.

3 HIPÓTESE

A intervenção dietética pode modular a microbiota intestinal e influenciar positivamente a evolução da doença inflamatória intestinal.

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

Verificar na literatura possíveis associações entre componentes dietéticos e microbiota intestinal no curso da doença inflamatória intestinal.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar quais componentes dietéticos podem modular a microbiota intestinal;
- b) Analisar quanto tempo de intervenção é necessário para alterar a microbiota;
- c) Verificar os tipos de intervenções mais efetivas sobre os aspectos clínicos da doença inflamatória intestinal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBENBERG, L. G.; LEWIS, J. D.; WU, G. D. Food and Gut Microbiota in IBD: A Critical Connection. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 28, n. 4, 2013.
- ARUMUGAM, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 2011.
- ASSCHE, G. VAN et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. **J Crohns Colitis**, v. 4, n. 1, p. 7–27, 2010.
- BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1590–1605, 2012.
- BEST, W. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**, v. 70, n. 3, p. 439–444, 1976.
- BRESTOFF, J. R.; ARTIS, D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 7, p. 676–684, 2014.
- BROWN, K. et al. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. **Nutrients**, v. 4, n. 12, p. 1095–1119, 2012.
- CANTORNA, M. T. et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, p. 1717–1720, 2004.
- CHEN, K. et al. Diet in inflammatory bowel disease prevention and management. **The Journal of IHP**, p. 51–57, 2014.
- CONRAD, K.; ROGGENBUCK, D.; LAASS, M. W. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 463–466, 2014.
- DETHLEFSEN, L.; MCFALL-NGAI, M.; RELMAN, D. A. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. **Nature**, v. 449, p. 811–818, 2007.
- FERGUSON, L. Nutrigenetics, nutrigenomics and inflammatory bowel diseases. **Expert Rev Clin Immunol**, v. 9, n. 8, p. 717–726, 2013.
- FLORES, C.; DALL'ALBA, V.; ALVES, B. C. DOENÇAS INTESTINAIS INFLAMATÓRIAS. In: **Dietoterapia nas doenças gastrointestinais do adulto**. [s.l.: s.n.].
- FORBES, A.; GOLDESGEYME, E.; PAULON, E. Nutrition in inflammatory bowel disease. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 35, n. 5, p. 571–580, 2011.
- GENTSCHKEW, L.; FERGUSON, L. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. **Mol Nutr Food Res**, v. 56, n. 4, p. 524–535, 2012.
- GHOSH, S.; MITCHELL, R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results

- of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 1, p. 10–20, 2007.
- GONG, J.; YANG, C. Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions. **Food Research International**, v. 48, n. 2, p. 916–929, 2012.
- HAAG, L.-M.; SIEGMUND, B. Intestinal Microbiota and the Innate Immune System – A Crosstalk in Crohn's Disease Pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. 1–13, 2015.
- HALME, L. et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 12, n. 23, p. 3668–3672, 2006.
- HANAUER, S. B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 12, p. 3–9, 2006.
- HEAD, K.; JURENKA, J. Inflammatory Bowel Disease Part I: Ulcerative Colitis – Pathophysiology and Conventional and Alternative Treatment Options. **Alternative Medicine Review**, v. 8, n. 3, p. 247–283, 2003.
- HOU, J.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. **Am J Gastroenterol**, v. 106, n. 4, p. 563–573, 2011.
- KASER, A.; ZEISSIG, S.; BLUMBERG, R. S. Inflammatory Bowel Disease. **Annu Rev Immunol**, v. 28, p. 573–621, 2010.
- KHOR, B.; GARDET, A.; XAVIER, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 474, n. 7351, p. 307–317, 2011.
- KINROSS, J. M.; DARZI, A. W.; NICHOLSON, J. K. Gut microbiome-host interactions in health and disease. **Genome Medicine**, p. 1–12, 2011.
- KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Diseases: Current Status and the Future Ahead. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1489–1499, 2015.
- LAKATOS, P. L. et al. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “toll”? **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 12, n. 12, p. 1829–1841, 2006.
- LEE, D. et al. Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v. 148, n. 6, p. 1087–1106, 2015.
- LLOPIS, M. et al. Lactobacillus casei downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 15, n. 275–283, 2009.
- LOFTUS, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. **Gastroenterology**, v. 126, n. 6, p. 1504–1517, 2004.

- MARANDUBA, C. et al. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System and Neuroimmune System: Impact on the Host Health and Homeostasis. **Journal of Immunology Research**, v. 2015, p. 1–14, 2015.
- MATSUOKA, K.; KANAI, T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. **Semin Immunopathol**, p. 47–55, 2015.
- MAYNARD, C. L. et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. **Nature**, v. 489, p. 231–241, 2012.
- MOLODECKY, N. A. et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 46–54.e42, 2012.
- MORGAN, X. C. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. **Genome Biology**, v. 13, n. 9, p. R79, 2012.
- NAIRZ, M. et al. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface. **Cell Microbiol**, v. 12, n. 12, p. 1691–1702, 2010.
- NEUMAN, M.; NANAU, R. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. **Transl Res**, v. 160, n. 1, p. 29–44, 2012.
- PARENTE, J. M. L. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 4, p. 1197, 2015.
- PATRIGNANI, P.; TACCONELLI, S.; BRUNO, A. Gut microbiota, host gene expression, and aging. **J Clin Gastroenterol**, v. 48, p. 28–31, 2014.
- PETERSON, D. A. et al. Metagenomic Approaches for Defining the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. **Cell Host Microbe**, v. 3, n. 6, p. 417–427, 2010.
- PETROSINO, J. F. et al. Metagenomic Pyrosequencing and Microbial Identification. **Clin Chem**, v. 55, n. 5, p. 856–866, 2010.
- PHILLPOT, D. J.; GIRARDIN, S. E. Crohn's disease-associated Nod2 mutants reduce IL10 transcription. **Nature Immunology**, v. 10, n. 5, p. 455–457, 2009.
- PIODI, L. P.; POLONI, A.; ULIVIERI, F. M. Managing osteoporosis in ulcerative colitis: something new? **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 39, p. 14087–98, 2014.
- SAEZ-LARA, M. J. et al. The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases : A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–15, 2015.
- SAMUELSON, D. R.; WELSH, D. A.; SHELLITO, J. E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, n. October, p. 1–14, 2015.
- SCALDAFERRI, F. et al. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current

usage and utility. **BioMed research international**, v. 2013, p. 1–9, 2013.

SEKIROV, I.; RUSSELL, S.; ANTUNES, L. Gut microbiota in health and disease. **Physiological Reviews**, v. 90, n. 3, p. 859–904, 2010.

SIMPSON, H. L.; CAMPBELL, B. J. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Review article: dietary fibre – microbiota interactions. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 42, p. 158–179, 2015.

SLAVIN, J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. **Nutrients**, v. 5, p. 1417–1435, 2013.

SOSTEGNI, R. et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 17 Suppl 2, n. Table 1, p. 11–17, 2003.

STAPPENBECK, T. S.; HOOPER, L. V.; GORDON, J. I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 24, p. 15451–15455, 2002.

VICTORIA, C.; SASSAKY, L.; NUNES, H. Incidence and Prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in Midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 1, p. 20–25, 2009.

WHELAN, K.; QUIGLEY, E. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 29, n. 2, p. 184–189, 2013.

WU, G. D. et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. **Science**, v. 334, n. 6052, p. 105–108, 2012.

YOSHIDA, E. M. The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A review of instruments to assess Crohn's disease. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 1, p. 65–73, 1999.

6 ARTIGO

A ser submetido ao periódico *Digestive Disease and Sciences*. O texto que segue encontra-se na língua vernácula, mas posteriormente será alterado para a língua inglesa, após as sugestões/considerações feitas pela Comissão de Banca Examinadora.

Diet, Microbiota and Inflammatory Bowel Disease

Bruna Luísa Radavelli¹, Priscila Zanella², Amanda Souza³, Valesca Dall'Alba^{1, 3,4}

1. Nutrition Course, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
2. Post Graduate Program: Ciências Pneumológicas. School of Medicine, UFRGS.
3. Post Graduate Program: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, School of Medicine, UFRGS.
4. Nutrition Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.

Corresponding author:

B.L. Radavelli

E-mail: bradavelli@gmail.com

Address:

Faculdade de Medicina, Departamento de Nutrição

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Rua Ramiro Barcelos, 2400, 4º andar, Porto Alegre, RS, 90035-001, Brasil.

Key words: microbiota, inflammatory bowel disease, food, diet

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic disorders of the gastrointestinal tract, which mainly include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) and affect more than 3.6 million people worldwide. It is believed that dietary intervention, including the supplement of pre and probiotics, can modulate the microflora and improve symptoms and clinical outcomes, particularly associated with inflammatory response.

Objective: To review the literature systematically and verify the possible associations between dietary components and the intestinal microbiota in clinical parameters of inflammatory bowel disease, identify the type, dose and intervention time.

Materials and Methods: The literature search was performed on Pubmed, Bireme, Chocrane, Embase and Scielo databases using the following combination of descriptors: "microbiota", "inflammatory bowel disease", "food", "diet" and randomized controlled trial". Published studies were included to October 2015 in which it was assessed the modulation of intestinal microbiota by a dietary component and to provide clinical outcomes associated with the IBD.

Results: The initial search found 28 articles, of which 4 met the desired design (clinical trials). After reading the abstracts, studies remained and were included three through manual search. The most widely used intervention was the use of prebiotic, including fructooligosaccharides (FOS) or FOS with inulin, followed by probiotics. The main findings regarding the microbiota were increasing the total amount of bacteria and variability (phyla). As for the impact of interventions from a clinical point of view, there was improvement in inflammation, seen in parameters such as C-reactive protein (CRP), interleukins and tumor necrosis factor alpha (TNF- α).

Conclusion: There is evidence that diet, especially the FOS and inulin, have an impact on the intestinal microbiota and that this modulation is associated with improved clinical parameters in patients with IBD. However, studies are heterogeneous, using different sample, doses, intervention time and microbiota analysis techniques.

Key words: microbiota, inflammatory bowel disease, food, diet.

INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) são um grupo de distúrbios crônicos do trato gastrointestinal, que afetam mais de 3,6 milhões de pessoas no mundo [1], sendo que na América do Norte e na Europa, os casos dobram a cada década. Já nos países em desenvolvimento, as DIIs expandiram-se a partir dos anos 90, com maior incidência de Retocolite Ulcerativa (RCU) do que Doença de Crohn (DC) [2]. As DIIs incluem principalmente a RCU e a DC [3], tendo estes dois fenótipos descrições distintas, sendo a RCU uma inflamação contínua, limitada à mucosa e localizada no colon e a DC caracterizada por uma inflamação descontínua, transmural e podendo envolver qualquer parte do intestino, porém ambos tendem a afetar adolescentes e adultos jovens [4]. A sua patogênese não está ainda bem esclarecida, porém vários fatores têm sido relacionados: genéticos, ambientais, imune e mais recente a microbiota intestinal e a dieta. Os dois últimos seriam fatores modificáveis que tem relação tanto com prevenção como com tratamento da doença [5].

O intestino abriga microrganismos que possuem efeitos na fisiologia gastrointestinal, assim como nas patologias, porém estes mecanismos ainda não estão claros. A microbiota humana é composta por aproximadamente mil diferentes espécies, incluindo bactérias, fungos, bacteriófagos e vírus, os quais vivem sinergicamente com o hospedeiro [6]. Estudos clínicos e experimentais sugerem que nas DIIs há um relativo desbalanço entre espécies de bactérias benéficas e patogênicas, sendo essas últimas predominantes, causando mudanças na composição da comunidade microbiológica [7]. A predominância microbiana inclui 4 diferentes filos, sendo o *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria* e os dois primeiros compõem 90% da flora intestinal [8]. Resultados de vários estudos demonstraram que bactérias comensais, como *Escherichia coli*, *Bacterioides*, *Enterococcus* e *Klebsiella* estão envolvidas na inflamação intestinal e que espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são benéficas para a modulação do balanço da microbiota intestinal [9]. Além disso, as alterações no perfil microbiológico nestas doenças, incluem a redução da diversidade da microbiota e do filo *Firmicutes* (especialmente no grupo *Clostridium leptum*, destacando o *Faecalibacterium prausnitzii*) e aumento de *Proteobacteria* [10]. Por fim, recentes evidências sugerem que a dieta influencia a composição da flora intestinal, podendo afetar a imunidade e o metabolismo dos indivíduos e, conseqüentemente, sua suscetibilidade a doença [11]

A dieta e em especial alguns componentes específicos, como vitaminas, aminoácidos e ácidos graxos de cadeia curta podem auxiliar na regulação da função imune da mucosa intestinal [12]. Os pre, pro e simbióticos também podem ser utilizados na tentativa de modular a microbiota intestinal e contribuir para o tratamento das DIIs. As diretrizes da WHO (2011) definem os probióticos como microrganismos vivos que quando administrados em quantidades apropriadas conferem benefício à saúde do hospedeiro, sendo mais amplamente utilizadas as espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobactérias* e podem ser incluídos em preparações de produtos como alimentos, medicamentos e suplementos dietéticos. Nas DIIs, os probióticos podem aumentar a biodiversidade e melhorar os sintomas intestinais, podendo suprimir a inflamação e/ou ativar a imunidade inata e auxiliar no tratamento (SAEZ-LARA et al., 2015). Já os prebióticos, como oligofrutose, inulina, galactooligossacarídeos e lactulose, são substâncias alimentares que nutrem um grupo específico de microrganismos existentes no intestino, favorecendo em maior escala o crescimento de bactérias benéficas e podendo ser inclusos como ingredientes de produtos alimentícios. Deste modo, podem reestabelecer o balanço da microbiota intestinal e trazer benefícios para a saúde do hospedeiro. Dentro deste contexto, ainda há os simbióticos, os quais são combinações apropriadas de prebióticos e probióticos, exercem por tanto, os efeitos destes dois componentes dietéticos (WHO, 2011).

As fibras dietéticas, que podem ser solúveis, como pectina e inulina ou insolúveis, representadas pela lignina, celulose e B-glucanos [13], sofrem fermentação das bactérias anaeróbicas do colon formando os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), a principal fonte de energia para os colonócitos, sendo associado neste contexto o nível de AGCC com a mudança da composição da microbiota pela variação do pH [14]. Assim, esses componentes dietéticos estão envolvidos no potencial para promover benefícios na flora intestinal, sendo utilizadas em estudos de intervenção dietética em pacientes com DIIs.

Mudanças modestas na composição dietética possuem um efeito limitado sobre a composição da microbiota [15] e há controvérsias se essa alteração pode ser efetiva para tratar a doença [5]. Assim, o objetivo deste trabalho foi verificar a influência das intervenções dietéticas na microbiota intestinal e, conseqüentemente, à Doença Inflamatória Intestinal, através de uma revisão sistemática.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [16]. Foram incluídos estudos originais, publicados até outubro de 2015, sobre intervenção dietética (com seres humanos e animais), sempre que houvesse avaliação da microbiota intestinal e de parâmetros clínicos em DII. Foram excluídos os artigos não originais (revisão, editorial e carta), com amostra sem DII, patologia não associada às DIIs e os artigos que não abordassem os desfechos de interesse. Foram considerados desfechos de interesse a mudança na microbiota intestinal e parâmetros clínicos associados a DIIs nos participantes dos estudos. Além disso, não houve limitação quanto ao idioma da publicação.

Durante os meses de junho a outubro de 2015 realizou-se a busca pelos artigos por meio de bases eletrônicas (PubMed, Bireme, Cochrane, Embase e Scielo), além de realizada uma busca manual. Foi utilizada a seguinte combinação de descritores (e seus sinônimos): "microbiota", "inflammatory bowel disease", "food", "diet", "randomized controlled trial".

Os artigos foram selecionados, inicialmente, através da leitura dos títulos e em seguida dos resumos realizado por dois revisores (BLR e AS). Após análise de critérios de inclusão e exclusão, foi feita a interpretação dos textos completos dos artigos selecionados, identificando-se os estudos elegíveis. Caso houvesse discordâncias entre os revisores, estas eram discutidas com um terceiro revisor (PBZ) e esclarecidas por consenso com o revisor sênior do grupo (VDA).

De forma a auxiliar na identificação das informações sobre os artigos, os dados foram apresentados de forma sumarizada, em uma tabela, contemplando: nomes dos autores, ano de publicação, número de indivíduos incluídos, o componente dietético utilizado, a duração do tratamento, tempo de seguimento, mudanças na microbiota intestinal e nos parâmetros clínicos da DII.

RESULTADOS

Na busca inicial com os descritores foram encontrados 28 artigos. Desses, 24 foram excluídos por não terem o delineamento desejado para esta revisão (22 revisões, 1 sem análise da microbiota e 1 com população saudável), totalizando 4 artigos selecionados. Subsequentemente foi feita a leitura dos títulos e resumos e não foram excluídos nenhum outro

artigo. Após, fez-se busca manual de artigos, sendo encontrados mais 3. O fluxograma com a seleção dos artigos é apresentado na **figura 1**. Por fim, permaneceram 7 artigos, os quais estão descritos nas **tabelas 1, 2 e 3**.

O fator de impacto das publicações selecionadas variou de 2,963 a 14,66, sendo 4 acima de 14 e todos no idioma inglês. O ano de publicação variou de 2005 a 2013 sendo que a maior parte dos trabalhos foram publicados em 2012. Dos sete estudos incluídos, 5 foram realizados com humanos, sendo 4 ECR e um não controlado. Dois dos estudos selecionados eram experimentos em animais. O total da amostra em humanos foi 215 e 69 em animais, sendo o tempo médio de intervenção de humanos 4,2 semanas e para animais, 12,5 semanas. A intervenção mais recorrente foi com prebióticos (FOS ou FOS com Inulina), 57%, seguida por simbiótico e dieta enteral x NPT, 14,3% cada.

Todos os estudos analisaram a microbiota intestinal e os desfechos clínicos associados às DIIs. A análise da microflora foi feita principalmente nos filos Firmicutes e Actinobacteria e os parâmetros clínicos prevalentes envolveram os marcadores inflamatórios e atividade da doença. A intervenção dietética mais utilizada foi com prebióticos, em 57% dos artigos. Além disso, a maioria das amostras incluiu pacientes com DC.

Para melhor compreensão dos resultados, os mesmos foram agrupados de acordo com o tipo de intervenção.

Alteração na Microbiota intestinal

Todos os estudos avaliaram a microbiota intestinal. O filo analisado nos 7 artigos foi o da *Actinobactéria* e em 6 artigos o *Firmicutes* (1, 2, 3, 4, 6 e 7). O gênero mais estudado foi o *Bifidobacteria*, em 85,71% das pesquisas. Para análise da microbiota, 3 artigos utilizaram o método qPCR (1, 5 e 7), 2 o FISH (2 e 3), 1 o qPCR e T-RFLP (6) e 1 o qPCR e DGGE (4). O tipo de microbiota analisada divergiu entre os artigos, realizadas investigações na microbiota da mucosa em 3 artigos (5, 6 e 7), na microbiota fecal em 2 artigos (1 e 2) e ambas análises nos estudos (3) e (4).

Marcadores inflamatórios

O total de artigos que analisaram marcadores inflamatórios foram cinco (2, 3, 4, 5 e 6). Dois estudos mediram a PCR (5 e 6), outros dois analisaram as citocinas produzidas pelas CD (2 e 3), mas em um (3) apenas a interleucina 10. Um dos artigos (3) incluiu nos parâmetros avaliados os TLR e um (4) a quantidade de IL-1 β da mucosa. Além disso, o ensaio (5) analisou outros marcadores inflamatórios não especificados.

Outros

Os estudos experimentais (4 e 7) analisaram outros parâmetros relacionados ao desfecho clínico, como morfologia intestinal (7) e concentração de AGCC nas fezes (4).

DISCUSSÃO

Na última década observou-se o início das publicações sobre a influência dos componentes dietéticos na modulação da microbiota em pacientes com DIIs. A presente revisão sistemática da literatura possibilitou o reconhecimento das principais intervenções dietéticas utilizadas para melhora dos desfechos clínicos associados a sinais e sintomas das DIIs. A maioria dos estudos utilizou para o tratamento os prebióticos, e observou efeitos positivos sobre a inflamação, geralmente associados com índices de atividade da doença e marcadores inflamatórios. Apesar da heterogeneidade das análises da flora intestinal, houve prevalência de investigação nos filos *Actinobacteria* e *Firmicutes*, os quais estão geralmente associados às DIIs.

Nos estudos realizados em humanos, a intervenção mais efetiva foi com simbióticos, em uma dose de *B longum* de 2×10^{11} e 12g de oligofrutose + inulina, em um período de 4 semanas, com 18 pacientes de ambos os sexos com RCU ativa, no qual houve aumento de *Bifidobactérias*, diminuição de defensinas, remissão de 44,44% dos pacientes e diminuição da inflamação analisada por redução de TNF α , IL-1 α e PCR [17].

Diversos estudos que utilizaram simbióticos como intervenção em pacientes com DIIs mostraram evidências de que estes componentes dietéticos possuem potencial para ser desenvolvido em terapias para doença em fase aguda ou ativa [18]. O tratamento com NPT e DE também se mostrou eficaz, com diminuição da inflamação (PCR) e remissão clínica em 88,23% dos pacientes (CDAI<150). O tratamento com NPT na DC ativa é utilizado por contribuir para o repouso intestinal do tecido inflamado, menor estimulação antigênica e estimulação da síntese de proteína, o que pode auxiliar na renovação celular e cicatrização da mucosa do intestino. Além disso, a taxa de remissão após três meses do início da intervenção varia de 20 a 79% dependendo das características da população e administração. A nutrição enteral tem demonstrado eficácia no tratamento de DC ativa também, relacionada principalmente com mecanismos antiinflamatórios e possui taxas de remissão entre 20 a 84,2% [19].

Os desfechos na microbiota foram divergentes entre os estudos, destacando-se em humanos o aumento de *bifidobactérias* e da diversidade da flora intestinal pós intervenção. O filo *Actinobactéria*, o qual inclui o gênero *Bifidobacterim*, aumentou após intervenção com

FOS e simbiótico. Este gênero é abundante no cólon de humanos adultos, mas parece estar diminuído nas DIIs. Outros estudos que investigaram o potencial dos prebióticos na estimulação de *bifidobacterium* também encontraram resultados positivos [20]. Da mesma forma, os simbióticos têm sido relacionados com o aumento desse gênero em alguns estudos [21].

A relação entre a microbiota e o hospedeiro é simbiótica, havendo benefício em ambas as partes, na qual o indivíduo fornece proteção e nutrientes e os microrganismos auxiliam na digestão dos alimentos, conversão de compostos nocivos a substâncias menos tóxicas e produção de moléculas bioativas [22]. Sabe-se que a microbiota de indivíduos saudáveis e com DIIs são divergentes e até mesmo entre a DC e RCU [23] e que há relação destas patologias com alteração da diversidade e estabilidade do ecossistema bacteriano [24]. Sendo assim, se há um desequilíbrio da flora intestinal, conseqüentemente haverá disfunções relacionadas às atividades microbianas. As alterações taxonômicas incluem diminuição de *Firmicutes* e *Bacteroides* e aumento dos níveis de *Proteobacteria* e *Actinobacteria*. Especificamente no filo Firmicutes há redução de bactérias protetoras anaeróbicas, como *F. prausnitzii*, *Clostridium*, assim como no filo *Bacteroides*, como *B. fragilis*. Assim, em geral há uma maior quantidade de bactérias gram-negativas [24].

As bactérias também estão associadas a homeostase intestinal, regulação da imunidade do hospedeiro e função de barreira do tecido [25]. Vários estudos na literatura têm debatido sobre essa relação e o conseqüente desfecho nas DIIs. Todos os artigos inclusos neste estudo mostraram relação entre as DIIs e marcadores inflamatórios, como PCR, interleucinas e TNF- α . A barreira epitelial do intestino é mais sensível e permeável em pacientes com DIIs, e por isso há maior risco de translocação bacteriana. Assim, os antígenos da microbiota intestinal constantemente estimulam os PRRs das células imunes, como as CD e macrófagos, e os ativam induzindo a produção de mediadores inflamatórios [26], o que desencadeia um processo crônico. Neste contexto, viu-se nos estudos desta revisão a diminuição da inflamação por redução das citocinas inflamatórias.

Apesar dos resultados nos desfechos da microbiota intestinal dos pacientes, esses efeitos benéficos não necessariamente refletiram-se no estado clínico. Os achados inconsistentes em relação aos parâmetros analisados nos estudos dessa revisão sistemática podem ter sido relacionados com diferenças no (a) tamanho amostral dos estudos, (b) período de suplementação, (c) dosagem, e (d) tipos de suplementação dada. O tempo de intervenção em humanos variou de 3 a 6 semanas, sendo observado que a microbiota é bastante sensível às intervenções e que isso ocorre de maneira relativamente rápida e na maioria das vezes impacta

positivamente no quadro clínico dos pacientes. Entretanto, não se sabe ainda por quanto tempo persiste o efeito modulatório dos componentes dietéticos após a sua retirada.

Esta revisão aponta que as intervenções dietéticas, especialmente a partir de simbióticos, podem modular a microbiota, e isto interfere positivamente em parâmetros clínicos das DIIs. Entretanto, os estudos são heterogêneos, utilizando diferentes componentes dietéticos, doses e tempo de intervenção. Apenas dois estudos incluídos utilizaram a metagenômica para analisar a microbiota, mas outros, que não fizeram uso dessa técnica, obtiveram apenas resultados parciais, sem refletir a variabilidade de organismos que estão presentes no lúmen intestinal. Para resultados mais consistentes, além da utilização de técnicas que possibilitam uma análise global da microbiota, faz-se necessário explicar melhor os mecanismos pelos quais a microbiota impacta nos desfechos clínicos; além disso, é preciso avaliar o efeito de tratamentos a longo prazo, com cruzamento entre os grupos para conhecer o tempo de eficácia da suplementação e utilizar tamanhos amostrais maiores. Assim, mais estudos são necessários para determinar relações de causa e efeito e que expliquem os mecanismos envolvidos nesse complexo sistema que envolve dieta, microbiota e DII.

REFERÊNCIAS

1. Edward V, Loftus JR. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–1517
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54.
3. Hanauer, SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12:3-9.
4. Whelan K, Quigley EMM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:184–189.
5. Lee D, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2015;148:1087–1106.
6. Scaldaferrri F, Gerardi V, Lopetuso LR. Gut Microbial Flora, Prebiotics, and Probiotics in IBD: Their Current Usage and Utility. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-9.

7. Gentshew L, Ferguson LR. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(4):524-535.
8. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449:811-818.
9. Lakatos PL, Fisher S, Lakatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “toll”? *World J Gastroenterol*. 2006;12(12):1829-1841.
10. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37:47–55.
11. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients*. 2012;4:1095-1119.
12. Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013;14(7):676–684.
13. Slavin, J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*. 2013;5:1417-1435.
14. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre–microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:158–179.
15. Wu H-J, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012; 3(1):4-14.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *British Medical Journal*. 2009;339: b2700.
17. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 2005;54:242–249.
18. Saez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Gil A. The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease

and Other Related Diseases: A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-15.

19. Altmore R, Damiano G, Abruzzo A, et al. Enteral Nutrition Support to Treat Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2015;7:2125-2133.

20. Scott KP, Martin JC, Duncan SH, Flint HJ. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;87:30-40.

21. Zanten GC, Knudsen A, Röytiö H, et al. The Effect of Selected Synbiotics on Microbial Composition and Short-Chain Fatty Acid Production in a Model System of the Human Colon. *PLoS ONE*. 2012; 7(10):e47212.

22. Patterson E, Cryan JF, Fitzgerald GF, Ross RP, Dinan TG, Stanton C. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014;73: 477–489.

23. Sokol Harry, Seksik P, Lepage P, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;2:106-111.

24. Yang Y, Jobin C. Microbial imbalance and intestinal pathologies: connections and contributions. *Disease Models & Mechanisms*. 2014;7:1131-1142.

25. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*. 2012;148:1258-1270.

26. Basso PJ, Fonseca MTC, Bonfá G, et al. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47(9):727-737.

27. Joossens M, Peter DV, Ballet V, Verbeke K, Rutgeerts P, Vermeire S. Effect of oligofructose-enriched inulin (OF-IN) on bacterial composition and disease activity of patients with Crohn's disease: results from a double-blinded randomised controlled trial. *Gut*. 2012;61(6):958.

28. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011;60:923-929.

29. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:348–355.
30. Shiga H, Kajiura T, Shinozaki J. Changes of faecal microbiota in patients with Crohn's disease treated with an elemental diet and total parenteral nutrition. *Digestive and Liver Disease*. 2012;44:736–742.
31. Nazy-Szakal D, Hollister EB, Luna RA, et al. Cellulose Supplementation Early in Life Ameliorates Colitis in Adult Mice. *PLOS ONE*. 2013;8(2): e56685.
32. Koleva PT, Valcheva RS, Sun X, Gänzle MG, Dieleman LA. Inulin and fructo-oligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats. *British Journal of Nutrition*. 2012;108:1633–1643.

Tabela 1 -Intervenções dietéticas com prebióticos na microbiota intestinal e parâmetros clínicos de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

Ano e autor	Delineamento	Amostra	Grupo intervenção (I) Grupo controle/placebo (C)	Intervenção	Tempo de intervenção	Metodologia de análise da microbiota	Desfecho na microbiota	Desfecho clínico
Joossens et al, 2012 (1)	ECR	67 pacientes# com DC em remissão ou atividade média a moderada com média de idade no grupo I 40 anos (DP 14,8) e grupo C 39 anos (DP 13,7)	I (n = 34): sachê com 10g oligofrutose enriquecido com Inulina BID C (n =33): sachê com 10g de maltodextrina BID	Prebiótico	4 semanas	qPCR Actinobacteria: <i>Bifidobacterium adolescentes</i> e <i>Bifidobacteria longum</i> Firmicutes: <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	No grupo intervenção houve ↑de <i>B longum</i> e ↓ <i>Ruminococcus gnavus</i> *Sem alteração no grupo controle	- ↓ da inflamação em pacientes com DC em atividade (↓HBI em 23,52% dos pacientes)

Benjamin et al, 2011 (2)	ECR	103 pacientes de ambos os sexos de DC moderada com média de idade no grupo I 40 anos (DP 14,8) e grupo C 39 anos (DP 13,7)	I (n=54): dieta habitual + sachê com FOS (oligofrutose) 7,5g BID C (n=49): dieta habitual + sachê com Maltodextrina 7,5g BID	Prebiótico	4 semanas	FISH Actinobacteria: <i>Bifidobactérias</i> Firmicutes: <i>F. prausnitzii</i>	Sem alteração na microbiota fecal de ambos os grupos.	↓inflamação (↓IL-6 + CD , ↑CD IL-10) Qualidade de vida relacionada aos sintomas (↓score IBDQ) foi menor que no grupo controle
---------------------------------	-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------	-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Lindsay et al, 2006 (3)	Ensaio Clínico Não Controlado	10 pacientes de ambos os sexos com DC moderada com idade média de 40 anos (29-56)	Dieta habitual + sachê de 15g de FOS (oligofrutose + Inulina)	Prebiótico	3 semanas	FISH Bactérias totais Actinobacteria: <i>Bifidobacteria</i> Firmicutes: <i>Clostridium coccoides</i> Bacteroidetes: <i>Bacteroides-Prevotella</i>	↑ de bifidobacteria fecal, mas sem ↑ na mucosa 4 Pacientes entraram em remissão: ↑ no total de bactérias totais da mucosa e <i>bifidobactérias</i>	Remissão clínica em 4 pacientes (HBI<5) - ↑ de receptores TLR4
--------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------	------------	-----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------

Koleva et al, 2012 (4)	Estudo experimental	49 ratos HLA-B27 TG com idade de 4 semanas	IA: 20g/dia de dieta padrão + 8g FOS/kg IB: 20g/dia de dieta padrão + 8g Inulina/Kg C: 20g/dia dieta comercial padrão	Prebiótico	12 semanas	qPCR-DGGE (intestino) Bactérias totais Bacteroidetes: Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas Firmicutes: Clostridium cluster I, IV, XI, XIVa, Clostridium difficile toxina B, Clostridium perfringens α toxina Família: Enterobacteriaceae (Bifidobacterium, lactobacillus-Pedicoccus-Leuconostoc-Weissella)	No grupo de intervenção com FOS: - \uparrow <i>Bifidobacteria</i> (sem aumento da diversidade) - \downarrow <i>Clostridium cluster IV</i> e \downarrow <i>Clostridium cluster XI</i> No grupo de intervenção com Inulina - \uparrow <i>Clostridium cluster I</i> e \downarrow <i>Clostridium cluster XI</i> - \uparrow total de bactérias e organismos do grupo <i>Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas</i>	Nos 2 grupos de intervenção: - \uparrow AGCC - \downarrow da inflamação (\downarrow IL-1 β) FOS e Inulina tem efeito anti-inflamatório, mas FOS foi mais efetivo
-------------------------------	---------------------	--------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------	------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#gênero não informado

ECR – ensaio clínico randomizado; DC – Doença de Crohn; BID – *bis in die* (duas vezes ao dia); HBI – Harvey-Bradshaw Index; FOS – frutooligosacarídeos; FISH – fluorescente in situ hybridisation; IL-6 – interleucina 6; CD – células dendríticas; IL-10 – interleucina 10; IBQD –

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; TLR4 – receptores semelhantes ao Toll 4; DGGE - Denaturing Gradient Gel Electrophoresis; AGCC – ácidos graxos de cadeia curta; IL-1 β – interleucina 1 β .

Tabela 2 - Intervenção dietética com simbiótico na microbiota intestinal e parâmetros clínicos de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

Ano e autor	Delineamento	Amostra	Grupo intervenção (I) Grupo controle/placebo (C)	Intervenção	Tempo de intervenção	Metodologia de análise da microbiota	Desfecho na microbiota	Desfecho clínico
Furrie et al, 2005 (5)	ECR	18 pacientes de ambos os sexos com RCU ativa com média de idade de 24 – 67 anos	I (n = 9): Cápsula gelatinosa de (<i>B longum</i> 2x10 ¹¹) + sachê com FOS 6g BID (oligofrutose + inulina) C (n = 9): Cápsula de amido de batata + sachê com maltodextrina 6g BID	Simbiótico	4 semanas	qPCR Actinobacteria: <i>Bifidobacterias</i>	↑moléculas de r RNA <i>bifidobactérias</i> (↑ 42x no grupo intervenção VS 4,6 vezes no grupo controle)	↑ defensas (↑ mRNA do hBD2) ↓ inflamação (↓ de marcadores inflamatórios- TNF α , IL-1 α , PCR) ↓Atividade da doença (↓HBI - 44,44% dos pacientes entraram em remissão)

ECR – ensaio clínico randomizado; RCU – Retocolite Ulcerativa; FOS –frutooligossacarídeos; BID – *bis in die* (duas vezes ao dia); VS – versus; hBD2 – beta-defensina 2; TNF α – fator de necrose tumoral α ; IL-1 α – interleucina 1 alfa; PCR – proteína C reativa; HBI – Harvey-Bradshaw Index.

Tabela 3 –Outras intervenções dietéticas na microbiota intestinal e parâmetros clínicos de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

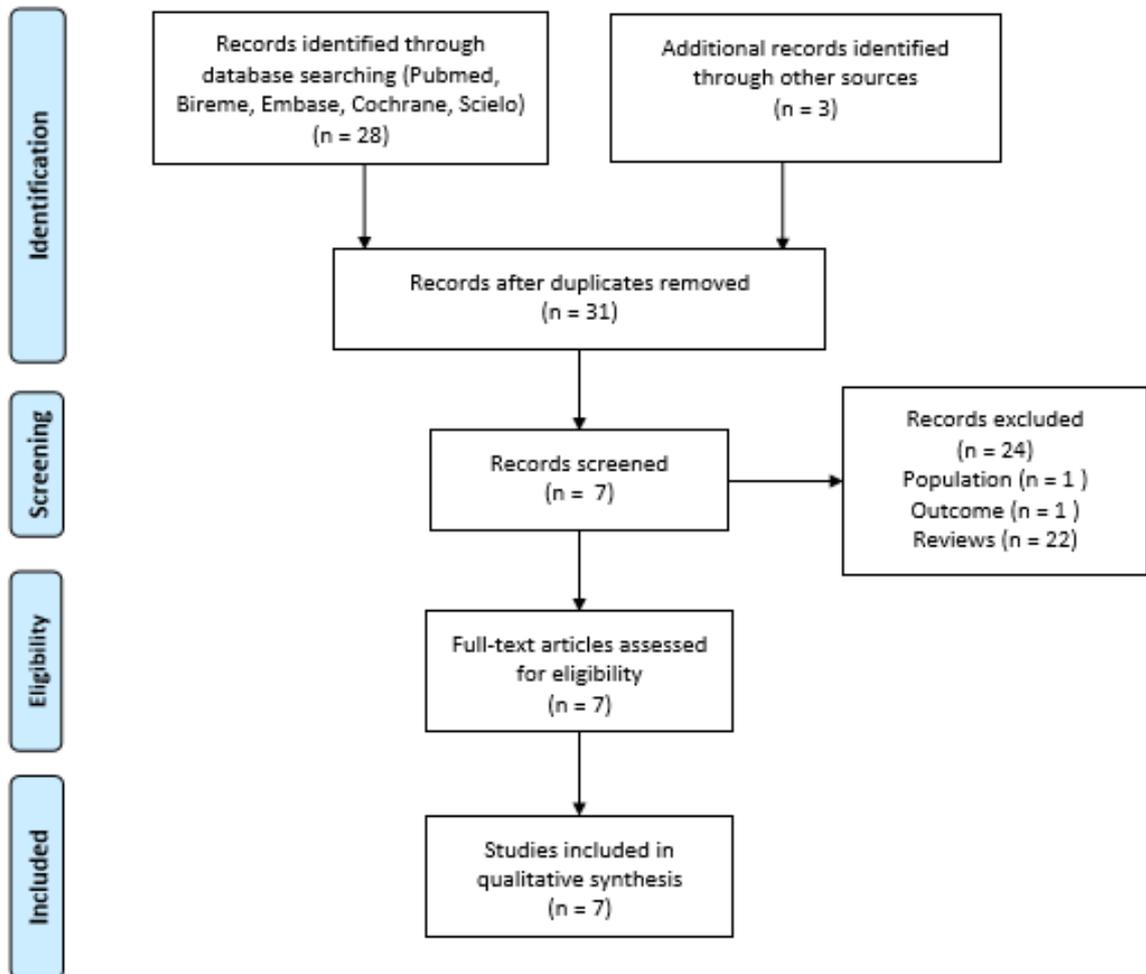
Ano e autor	Delineamento	Amostra	Grupo intervenção (I) Grupo controle/placebo (C)	Intervenção	Tempo de intervenção	Metodologia de análise da microbiota	Desfecho na microbiota	Desfecho clínico
Shiga et al, 2012 (6)	ECR	17 pacientes de ambos os sexos com DC em atividade com mediana de idade de 30 anos (15-47) + 12 indivíduos saudáveis com mediana de idade de 32 anos (28-44)	I= (8 com DE) e (9 com NPT) C (n = 12 indivíduos saudáveis): dieta habitual sem restrição	Nutrição Enteral ou Parenteral	6 semanas	qPCR-T-RFLP Total de bactérias Actinobacteria: <i>Bifidobacterium</i> Bacteroidetes: <i>Bacteroides fragilis</i> Firmicutes: <i>Clostridium coccoides</i> , <i>Clostridium leptum</i> , <i>Enterococcus</i> e <i>Lactobacillus</i>	Nos pacientes tratados com NPT: ↓ TR-Fs (↓ diversidade de espécies de bactérias) ↑ <i>Enterococcus</i> Nos pacientes tratados com DE: ↓ <i>Bacteroides fragilis</i> A microbiota fecal nos pacientes com DC foram marcadamente diferente dos indivíduos saudáveis *No grupo controle não houve alteração	Melhora da inflamação: ↓ PCR Houve remissão clínica em ambos os grupos de intervenção (CDAI<150 – em 88,23% dos pacientes)

						Proteobacteria: <i>Escherichia coli</i>		
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------------	--	--

Nagy-Szakal et al, 2013 (7)	Estudo experimental	20 C57BL/6J ratos machos com 30 a 90 dias de idade	I (n = 10): ração com alta celulose (HC) (12,5%) C (n = 10): ração com baixa celulose (2,5%)	Fibra insolúvel	13 semanas	qPCR Famílias: <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> (Firmicutes) e <i>Porphyromonadaceae</i> (Bacteroidetes) Ordem: <i>Clostridiales</i> (Firmucutes)	HC: ↑ diversidade de bactérias na mucosa HC: ↓ <i>Actinobacteria</i> e <i>Tenericutes</i> e <i>Coriobacteriaceae</i> e ↑ <i>Peptostreptococcaceae</i> <i>Clostridiaceae</i>	HC: - Cólon mais extenso - Alongamento das criptas - ↓ severidade de inflamação histológica no grupo com alta celulose compara ao controle (controle → ↓ de peso e cólon mais curto)
------------------------------------	---------------------	----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ECR – ensaio clínico randomizado; DC – Doença de Crohn; DE – dieta elementar; NPT – nutrição parenteral; T-RFLP - Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism; TR-Fs – terminal restriction fragments; CDAI – Crohn’s Disease Activity Index.

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos artigos



ANEXO A - NORMAS DA REVISTA DIGESTIVE DISEASE AND SCIENCES

1 CATEGORIAS DE MANUSCRITOS

A *Digestive Diseases and Sciences* publica estudos básicos e clínicos revisados por pares e artigos especiais sobre todos os aspectos da gastroenterologia e hepatologia e áreas afins. Os editores irão considerar e publicar as seguintes categorias de manuscritos:

- Artigos Originais: a investigação básica ou clínica.
- Comentários (incluindo revisões sistemáticas e metanálises): tópicos básicos ou clínicos.
- Categoria Especial: artigos, tais como relatórios de reunião (por aprovação do editor-chefe), comentários sobre política médica, ou artigos de opinião.
- Relatos de Casos: em geral, os relatórios de casos não são incentivados; os editores irão limitar o número de relatos de casos por edição e só vai considerar observações clínicas particularmente novas e importantes.
- Editoriais: comentários sobre artigos publicados em outras partes do problema e solicitadas pelos tópicos especiais editor-chefe, e ocasionais ou anúncios dos editores.
- Correspondência: opiniões concisas sobre artigos publicados na DDS on-line nos últimos seis meses.
- Seminários multidisciplinares: especificamente alocado para Seminários multidisciplinares apresentados pelos autores e coordenados pelo editor para esta série.
- Artigos e revisões patrocinados por indústria: desde que a relação é claramente indicada no manuscrito, os editores irão considerar artigos e revisões patrocinados por indústria
- DDS New *Digestive Disease and Sciences*: um fórum para a apresentação de uma nova ciência básica excitante ou resultados de pesquisas clínicas que são importantes e originais, garantindo uma comunicação inicial breve. Resultados apresentados neste formato deve ser robustos, inovadores e, eventualmente, importantes para a prática médica.

- Educação Médica e Prática: Os artigos científicos que se concentram em educação médica ou em facetas comuns da prática médica.

Os manuscritos devem ser concisos, bem organizados e claramente escritos. A aceitação dos manuscritos será baseada na originalidade e importância para o campo de doenças digestivas. Manuscritos submetidos serão revisados pelo editor-chefe e editores associados e, na maioria dos casos, por dois ou mais especialistas na área. Os editores podem optar por rejeitar um manuscrito sem revisão por pares se o manuscrito é de qualidade ou relevância insuficiente para justificar a aceitação. Manuscritos com base em ou aquelas que descrevem o uso experimental ou terapêutico de misturas complexas de substâncias quimicamente indefinidos, como extratos de origem vegetal serão devolvidos sem revisão adicional. Os editores reservam-se o direito de rejeitar manuscritos mal escritos, mesmo que seu conteúdo científico é potencialmente adequado para publicação. Os autores são responsáveis pelo uso da correta gramática inglesa. Springer reserva-se o direito de copiar e editar os manuscritos aceitos. As provas serão enviadas ao autor correspondente para aprovação final, e deve ser devolvido no prazo de 48 horas após o recebimento.

2 ÉTICA E POLÍTICA DE DIVULGAÇÃO

O material submetido para a *Digestive Disease and Sciences* (DDS) devem ser originais e não publicados ou submetidos para publicação em outros lugares. Resumos de eventos não constituem publicação prévia. Os autores que têm materiais relacionadas sob consideração ou em outro lugar de imprensa devem enviar uma cópia claramente marcada no momento da sua apresentação à DDS. Se uma parte da contribuição já apareceu ou vai aparecer em outras partes de imprensa, o autor deve especificar os detalhes na carta de apresentação que acompanha a apresentação DDS. A publicação duplicada (do mesmo autor) e plágio (por um autor diferente) deve ser evitada, de acordo com "Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas", desenvolvido pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>). Cada autor deve ter participado substancialmente no trabalho e aprovar a versão final do manuscrito. Se for esse o caso, o seguinte deve ser divulgado: todos os arranjos financeiros (de apoio à pesquisa, posses de ações, participações societárias, consultorias, ou grande Honorários) com uma empresa cujo produto os valores em destaque o manuscrito; uma declaração de apoio de financiamento específico; e identificação dos indivíduos de terceiros que prestaram assistência a escrever. Os relatos de ensaios clínicos com

um grupo de controle ou com comparação devem ser apresentados de acordo com as diretrizes do CONSORT (<http://www.consort-statement.org> ou JAMA 2001; 285: 1987-1991.). O ULR de registro do ensaio clínico (por exemplo, <http://www.clinicaltrials.gov> nos Estados Unidos) e número de ensaios clínicos devem ser incluídos no corpo do manuscrito na seção de métodos.

3 INVESTIGAÇÕES ENVOLVENDO SERES HUMANOS

A revista exige que os inquéritos realizados em seres humanos tenham a aprovação prévia do comitê institucional ou de outro comitê de ética independente na experimentação humana. Essa declaração deve aparecer na seção de métodos do manuscrito. Em países onde não existam tais mecanismos de aprovação, os autores são obrigados a indicar que a pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki. Uma garantia semelhante é requerida para documentar que a experimentação animal foi realizada sob circunstâncias apropriadas.

4 SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos on-line utilizando o sistema de submissão e avaliação do manuscrito Springer, Editorial Manager, pelo <http://dds.edmgr.com>. O Editorial Manager suporta uma ampla gama de formatos de arquivo de apresentação:

- Manuscritos: Word, WordPerfect, RTF, TXT, e LaTeX
- Figuras: TIFF, GIF, JPEG, EPS, PPT, e Postscript (arte colorida é livre para ambos publicação on-line e imprimir!)

(Por favor, note que o PDF não é um formato de arquivo aceitável para manuscritos ou figuras.)

A submissão de manuscritos requer o carregamento de pelo menos um arquivo do manuscrito (incluindo referências), mas uma carta de apresentação, figuras, legendas de figuras e tabelas também podem ser enviados como arquivos separados. Os arquivos devem, idealmente, ser publicados na seguinte ordem (ordem pode ser alterada após o upload):

1. Carta de apresentação
2. Manuscrito

3. Quadros

4. As legendas das figuras (se separado)

5. As Figuras

6. Outros

Para todos os tipos de artigos, exceto a correspondência e editoriais, a apresentação também requer a sugestão de quatro a seis avaliadores (especialistas na área de tópico do manuscrito e colaboradores não recentes ou da mesma instituição como o autor [s]), incluindo o nome, departamento, instituição e endereço de e-mail.

Uma vez que o manuscrito é enviado para o Editorial Manager, o autor correspondente receberá um e-mail solicitando a aprovação do PDF criado a partir de arquivos de origem. Se não for feito imediatamente após upload, é importante revisar e aprovar o PDF para iniciar a avaliação pelos editores.

Caso surjam quaisquer dificuldades ao enviar manuscritos on-line, entre em contato o responsável pela assistência editorial, clicando em "Fale Conosco" na barra de ferramentas Editorial Manager no topo de cada página. Uma vez apresentado, o progresso do manuscrito através do processo de revisão pode ser monitorado em tempo real.

5 FORMATO DO MANUSCRITO

- O texto deve estar em conformidade com padrões aceitos de estilo e uso de Inglês Americano. Antes de submeter um artigo para DDS, autores para quem o Inglês é uma segunda língua são incentivados a ter seus manuscritos revistos e editados profissionalmente por um indivíduo cuja língua materna é o Inglês.
- Todos os trabalhos devem ser digitados em fonte tamanho 12 pontos e espaço duplo, com margens de 1 polegada. Um espaço só deve ser utilizado após períodos e vírgulas. Os autores devem manter uma cópia de todos os materiais.
- O manuscrito, se um artigo original, deve ser organizado da seguinte forma: Título, Resumo, Palavras-chave, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, referências, tabelas, legendas das figuras e figuras.

- A página do título deve incluir o título do artigo, nome (s) autor (es) e grau acadêmico (s), departamento e instituição pela qual o trabalho se originou, e-mail e endereços postais de todos os autores, o nome do correspondente autor, o reconhecimento de subvenções de apoio e divulgação de acordos financeiros relacionados com a investigação ou assistência com a preparação do manuscrito. Reconhecimentos pessoais, se houver, devem ser dados em uma seção separada do artigo.
- Os títulos devem indicar as principais conclusões do artigo, não se concentrar no design da pesquisa, e não devem exceder 120 caracteres de comprimento. Não use abreviaturas nos títulos.
- Os autores dos artigos originais devem apresentar um resumo estruturado de não mais de 250 palavras organizadas conforme aplicável nas seguintes categorias: introdução, objetivos, métodos, resultados e conclusões. Artigos de revisão deve incluir um resumo geral (ou seja, as categorias acima não são obrigatórios) também de não mais de 250 palavras. Abreviações, notas de rodapé, referências não devem ser usadas no Abstract, com a exceção do padrão, abreviaturas repetitivas, como HCV, RGE, etc. Relatos de casos não deve incluir um resumo, apesar de uma breve introdução, bem como uma breve discussão destacando as principais lições do caso.
- Deve ser fornecida uma lista de quatro a seis palavras-chave diretamente abaixo do resumo e de relatos de casos, na página de título. Palavras-chave devem expressar o conteúdo preciso do manuscrito, como eles são usados para fins de indexação e devem ser preferencialmente termos do Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH).
- Editoriais são convidados pelo editor e não devem ter mais do que 1.500 palavras. Editoriais não deve ter um resumo. O número total de referências deve ser limitado a um máximo de 10. Os autores são incentivados a incluir uma tabela ou figura.
- A correspondência deve ser limitada a 500 palavras e deve dizer respeito a trabalhos publicados na DDS nos últimos seis meses.
- Relatos de casos não devem exceder 600 palavras e não devem incluir um resumo ou mais de dez referências. Relatos de casos idealmente devem incluir uma breve introdução e breve discussão, o último ressaltando as lições-chave do caso. Não há contagem máxima de palavra ou número de referências (ou figuras) por série de casos, incluindo vários casos ou para todos os outros tipos de manuscritos. (Série de casos pode ser apresentado como tipo de artigo ou Relato de Caso, Artigo Original, dependendo em parte do número de casos sendo relatados).

- Artigos DDS New Disease and Sciences devem ser limitados a 2.000 palavras, incluindo um resumo de menos de 250 palavras, e devem incluir não mais do que um total de 3 tabelas e figuras e menos de 25 referências. Estas observações serão analisadas de forma padrão, mas se for aceito, o jornal irá assegurar uma rápida publicação online e impressão.
- No corpo do manuscrito, as diretrizes éticas seguidas devem ser identificados e os métodos estatísticos utilizados devem ser apresentados. Ao descrever os resultados, os valores do relatório de P e / ou intervalos de confiança. Apenas abreviaturas padrão devem ser usadas e identificadas com o primeiro uso. Os nomes genéricos de drogas devem ser usados, embora o nome da marca possa ser inserido entre parênteses.
- As tabelas devem ser em espaço duplo em folhas separadas, com o número e título da tabela centralizados, acima da tabela e, notas explicativas abaixo da tabela.
- O título da figura e material de legenda devem aparecer na legenda e não na figura. As legendas devem ser digitadas em espaço duplo em folhas separadas do texto. As figuras devem ser numeradas em uma série consecutiva na ordem em que são citadas no texto. Por favor, inclua informações suficientes nas legendas para interpretar os dados sem referência no texto.
- As ilustrações devem ser claras, com forte contraste, especialmente onde as linhas finas como as de grades ou traços são para ser mantidos. Ilustrações não devem ser maiores do que 8½ × 11 polegadas, mas de preferência de um tamanho não necessitando de ampliação ou redução. Não-rastreável (varredura) da linha-arte e fotografias devem, idealmente, ser fornecida como TIFFs de pelo menos 600 dpi de resolução. Por favor, forneça (vetor) figuras rastreáveis em formato EPS. Fotografias sombreadas devem ser fornecidos como TIFFs de pelo menos 200 dpi de resolução.
- As referências devem ser citadas no texto por números arábicos entre colchetes. Apenas literaturas que foram publicadas ou impressas (com o nome do jornal) podem ser numeradas e listadas. Resumos e cartas ao editor também podem ser citadas, mas idealmente deve ser inferior a três anos e identificados como tal após o título, por exemplo, [Resumo] ou [Carta ao Editor]. A seção de referências deve ser digitada em espaço duplo em folhas separadas do texto e numeradas consecutivamente na ordem em que as referências são citadas no texto. Estão incluídos os sobrenomes e iniciais dos autores, título do artigo, nome da publicação, ano de publicação, volume e páginas inclusive. Para referências com mais de seis autores, o quarto e subsequentes autores devem ser substituídos por "et al."; de referências entre um e seis autores

todos os autores devem ser listados. As abreviações devem estar em conformidade com os utilizados no Index Medicus. As referências devem ser verificadas pelos autores contra documentos originais. Recomendamos o uso de ferramentas como o EndNote ou Reference Manager para gerenciamento de referências e formatação. O estilo e pontuação das referências deve estar em conformidade com os seguintes exemplos (texto incluído em [i] símbolos abaixo, devem estar em itálico no original):

Artigo:

Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Fecal bile acids, short-chain fatty acids, and bacteria after ileal pouch–anal anastomosis do not differ in patients with pouchitis. [i]Dig Dis Sci[i]. 1995;40:1471–1483.

Livro:

Banks PA. [i]Pancreatitis[i]. New York, NY: Plenum Medical; 1979.

Contribuição de um livro:

Creutzfeldt W. Endocrine tumors of the pancreas. In: Volk BW, Wellmann KF, eds. [i]The Diabetic Pancreas[i]. New York, NY: Plenum Medical; 1977:551–590.

Eletrônicos:

ISI Web of Knowledge. Journal Citation Reports, 2007 JCR Science Edition. Available at: <http://isiwebofknowledge.com>. Accessed June 20, 2008.

6 DIREITOS AUTORAIS

A apresentação de um manuscrito a Digestive Diseases and Sciences é uma representação de que o manuscrito não foi publicado anteriormente, sob qualquer forma, incluindo simpósios e desenrolar das reuniões, exceto na forma de resumo breve, e não está atualmente sob consideração para publicação em outros lugares. Uma vez que um manuscrito seja aceito pelo escritório editorial, os autores (ou seus empregadores, caso sejam titulares de direitos de autor) devem assinar uma declaração de transferência de direitos autorais para Springer Science + Business Media, Inc., antes que o manuscrito possa ser oficialmente aceito para publicação. Os autores receberão a declaração via e-mail a partir do editor de produção; eles não precisam

fornecer uma transferência de direitos autorais na submissão do manuscrito. Uma transferência por escrito, tais, que anteriormente era assumido como implícita no ato de submeter um manuscrito, é necessária sob a Lei de Direitos Autorais dos EUA para que o editor possa realizar a divulgação de resultados de pesquisas e avaliações, o mais amplo e eficaz possível.

ANEXO B – CROHN’S DISEASE ACTIVITY INDEX (CDAI)

Table 1 CDAI items and weighting factors

Item (daily sum per week)	Weighting factor
Number of liquid or very soft stools	2
Abdominal pain score in one week (rating, 0-3)	5
General well-being (rating, 1-4)	7
Sum of physical findings per week:	20
Arthritis/arthralgia	
Mucocutaneous lesions (e.g. erythema nodosum, aphthous ulcers)	
Iritis/uveitis	
Anal disease (fissure, fistula, <i>etc</i>)	
External fistula (enterocutaneous, vesicle, vaginal, <i>etc</i>)	
Fever over 37.8°C	
Antidiarrheal use (e.g. diphenoxylate)	30
Abdominal mass (no = 0, equivocal = 2, yes = 5)	10
47 minus hematocrit (males) or 42 minus hematocrit (females)	6
1-x (1-body weight divided by a standard weight)	1

(BEST et al., 1976)

ANEXO C – HARVEY-BRADSHAW INDEX (HBI)

For formulary coverage:

Harvey-Bradshaw Index (HBI) — A simple index of Crohn's disease activity¹

Patient name: _____

Date of HBI calculation: _____

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

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. General well-being
(yesterday) | <input type="checkbox"/> Very well = 0
<input type="checkbox"/> Slightly below par = 1
<input type="checkbox"/> Poor = 2
<input type="checkbox"/> Very poor = 3
<input type="checkbox"/> Terrible = 4 |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2. Abdominal pain
(yesterday) | <input type="checkbox"/> None = 0
<input type="checkbox"/> Mild = 1
<input type="checkbox"/> Moderate = 2
<input type="checkbox"/> Severe = 3 |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

3. Number of liquid or soft stools per day (yesterday) = _____

- | | |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4. Abdominal mass | <input type="checkbox"/> None = 0
<input type="checkbox"/> Dubious = 1
<input type="checkbox"/> Definite = 2
<input type="checkbox"/> Definite and tender = 3 |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. Complications
(check any that apply; score one
per item except for first box) | <input type="checkbox"/> None
<input type="checkbox"/> Arthralgia
<input type="checkbox"/> Uveitis
<input type="checkbox"/> Erythema nodosum
<input type="checkbox"/> Aphthous ulcers
<input type="checkbox"/> Pyoderma gangrenosum
<input type="checkbox"/> Anal fissure
<input type="checkbox"/> New fistula
<input type="checkbox"/> 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

References: 1. Honey W, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet. 1980;315(8167):1516. 2. British Columbia Ministry of Health Services. Worksheet based on the Honey-Bradshaw Index. British Columbia Ministry of Health Services website: <https://www.health.gov.bc.ca/forms/pharmacy/637489.pdf>. Accessed September 23, 2010.

Janssen Inc.

70 Green Bell Drive
Toronto, Ontario
M3C 1S9

© 2011 JANSSEN Inc.
www.janssen.ca
107-M11029-01



*All trademarks rights used under license.



ANEXO D – INFLAMMATORY BOWEL DISEASE QUESTIONNAIRE (IBDQ)**IBDQ**

Subject Number: _____

Subject name: _____

This questionnaire is designed to find out how you have been feeling during the last two weeks. Please circle only one number for each question.

1. How frequent have your bowel movements been during the last 2 weeks?
 - a) Bowel movements as or more frequent than they have ever been
 - b) Extremely frequent
 - c) Very frequent
 - d) Moderate increase in frequency of bowel movements
 - e) Some increase in frequency of bowel movements
 - f) Slight increase in frequency of bowel movements
 - g) Normal, no increase in frequency of bowel movements

2. How often has the feeling of fatigue or being tired and worn out been a problem for you during the last 2 weeks?
 - a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time

3. How often during the last 2 weeks have you felt frustrated, impatient, or restless?
 - a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time

4. How often during the last 2 weeks have you been unable to attend school or work because of your bowel problem?
 - a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time

IBDQ

Subject Number: _____

Subject name: _____

5. How much time during the last 2 weeks have your bowel movements been loose?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
6. How much energy have you had during the last 2 weeks?
- a) No energy at all
 - b) Very little energy
 - c) A little energy
 - d) Some energy
 - e) A moderate amount of energy
 - f) A lot of energy
 - g) Full of energy
7. How often during the last 2 weeks did you feel worried about the possibility of needing surgery because of your bowel problem?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
8. How often during the last 2 weeks have you had to delay or cancel a social engagement because of your bowel problems?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
9. How often in the past 2 weeks have you been troubled by cramps in your abdomen?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time

IBDQ

Subject Number: _____

Subject name: _____

10. How often in the past 2 weeks have you felt generally unwell?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
11. How often during the last 2 weeks have you been troubled because of fear of not finding a bathroom?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
12. How much difficulty have you had, as a result of your bowel problems, doing leisure or sports activities you would liked to have done during the last 2 weeks?
- a) A great deal of difficulty; activities made impossible
 - b) A lot of difficulty
 - c) A fair bit of difficulty
 - d) Some difficulty
 - e) A little difficulty
 - f) Hardly any difficulty
 - g) No difficulty; no limit sports or leisure activities
13. How often during the last 2 weeks have you been troubled by pain in the abdomen?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
14. How often during the past 2 weeks have you had problems getting a good night's sleep, or been troubled by waking up during the night?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time

IBDQ

Subject Number: _____

Subject name: _____

15. How often during the past 2 weeks have you felt depressed or discouraged?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
16. How often during the past 2 weeks have you had to avoid attending events where there was no bathroom at hand?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
17. Overall, in the past 2 weeks, how much problem have you had with passing large amounts of gas?
- a) A major problem
 - b) A big problem
 - c) A significant problem
 - d) Some trouble
 - e) A little trouble
 - f) Hardly any trouble
 - g) No trouble
18. Overall, in the last 2 weeks, how much of a problem have you had maintaining or getting to the weight you would like to be at?
- a) A major problem
 - b) A big problem
 - c) A significant problem
 - d) Some trouble
 - e) A little trouble
 - f) Hardly any trouble
 - g) No trouble
19. Many patients with bowel problems often have worries and anxieties related to their illness. These include worries about getting cancer, worries about never feeling better, and worries about having a relapse. In general, how often during the last 2 weeks have you felt worried or anxious?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time

IBDQ

Subject Number: _____

Subject name: _____

20. How much of the time during the last 2 weeks have you been troubled by a feeling of abdominal bloating?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
21. How often during the last 2 weeks have you felt relaxed and free of tension?
- a) None of the time
 - b) A little of the time
 - c) Some of the time
 - d) A good bit of the time
 - e) Most of the time
 - f) Almost all of the time
 - g) All of the time
22. How much time during the last 2 weeks have you had a problem with rectal bleeding with your bowel movements?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
23. How much time during the last 2 weeks have you felt embarrassed as the result of soiling, or because of an unpleasant odor caused by your bowel movement?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
24. How much of the time during the past 2 weeks have you been troubled by a feeling of having to go to the bathroom even though your bowels are empty?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time

IBDQ

Subject Number: _____

Subject name: _____

25. How much of the time during the last 2 weeks have you felt tearful or upset?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
26. How much of the time during the last 2 weeks have you been troubled by accidental soiling of your underpants?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
27. How much of the time in the 2 weeks have you felt angry as a result of your bowel problems?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
28. To what extent has your bowel problem limited sexual activity during the last 2 weeks?
- a) No sex as a result of Crohn's disease
 - b) Major limitation as a result of Crohn's disease
 - c) Moderate limitation as a result of Crohn's disease
 - d) Some limitation as a result of Crohn's disease
 - e) A little limitation as a result of Crohn's disease
 - f) Hardly any limitation as a result of Crohn's disease
 - g) No limitation as a result of Crohn's disease
29. How much of the time during the last 2 weeks have you been troubled by feeling sick to your stomach?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time

IBDQ

Subject Number: _____

Subject name: _____

30. How much of the time during the past 2 weeks have you felt irritable?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
31. How often during the last 2 weeks have you felt a lack of understanding from others?
- a) All of the time
 - b) Most of the time
 - c) A good bit of the time
 - d) Some of the time
 - e) A little of the time
 - f) Hardly any of the time
 - g) None of the time
32. How satisfied, happy, or pleased have you been with your personal life during the past 2 weeks?
- a) Very dissatisfied, unhappy most of the time
 - b) Generally dissatisfied, unhappy
 - c) Somewhat dissatisfied, unhappy
 - d) Generally satisfied, pleased
 - e) Satisfied most of the time, happy
 - f) Very satisfied most of the time, happy
 - g) Extremely satisfied, could not have been more happy or pleased

Signature _____

Date _____