UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO (PPGN)

**LARISSA BARROS PINTO FRANCO**

# CONSUMO ALIMENTAR E POLIMORFISMO DO GENE FADS2 EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

RIO DE JANEIRO
2021

Larissa Barros Pinto Franco

# CONSUMO ALIMENTAR E POLIMORFISMO DO GENE FADS2 EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Nutrição Humana.

Orientadores: Profa. Dra. Marcia Soares da Mota e Silva Lopes
Profa. Dra. Cyrla Zaltman

RIO DE JANEIRO
FEVEREIRO 2021

**PÁGINA DESTINADA À FICHA CATALOGRÁFICA**

Larissa Barros Pinto Franco

**CONSUMO ALIMENTAR E POLIMORFISMO DO GENE FADS2 EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Nutrição Humana.

Aprovada por

_____

Profa. Dra. Márcia Soares da Mota e Silva Lopes
Doutora em Ciências – UFRJ – Presidente da banca

_____

Profa. Dra. Eliane Lopes Rosado
Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos – UFV – Revisora

_____

Profa. Dra. Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha
Doutora em Ciências – UNIFESP

_____

Profa. Dra. Ana Luísa Kremer Faller
Doutora em Nutrição – UFRJ

**AGRADECIMENTOS**

A Deus por me dar saúde e muita força para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais, pelo apoio e substancial colaboração na concretização dos meus sonhos, por todo o amor que me deram, além da educação e ensinamentos de vida.

A todos amigos que ao longo de minha vida me incentivaram, me deram carinho e alegrias, e, que nos momentos difíceis me deram conforto.

As minhas orientadoras Profª. Drª. Marcia Soares e Profª. Drª. Cyrla Zaltman pela oportunidade e por contribuírem para meu desenvolvimento acadêmico, além do constante estímulo a pesquisa, pela atenção, motivação e carinho durante todo curso de mestrado.

Às queridas alunas de iniciação científica pela colaboração em todas as etapas da execução da pesquisa.

Às colegas Anna Carolina Coimbra e Ana Carolina P. pelo auxílio nas análises estatísticas da pesquisa.

A todos os professores do PPGN que contribuíram em minha formação acadêmica, em especial à professora Eliane Rosado, pelos ensinamentos, pela amabilidade em cada contato e pela revisão deste trabalho.

Às professoras da banca Fatima Sardinha, Maria das Graças, Taís Lopes e Ana Luísa Faller pela disponibilidade e compreensão em todos os momentos que precisei para tornar possível a conclusão do mestrado.

Aos pacientes participantes da pesquisa, pois sem eles nada disso seria possível.

Muito obrigada!

Este trabalho foi realizado pela parceria do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC)/UFRJ e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF)/UFRJ, por meio Setor de Gastroenterologia, sob orientação da Profª. Márcia Soares da Mota e Silva Lopes e coorientação da Profª. Cyrla Zaltman. O projeto contou com o auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

RESUMO

**CONSUMO ALIMENTAR E POLIMORFISMO DO GENE FADS2 EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

**INTRODUÇÃO:** A doença inflamatória intestinal (DII) é uma enfermidade de caráter inflamatório sistêmico, que acomete preferencialmente o trato gastrointestinal, sendo suas principais patologias a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). É uma doença de caráter idiopático, entretanto, influenciada por diversos fatores como ambientais, genéticos, microbiota intestinal e resposta imunológica. Entre os ambientais, a dieta é capaz de melhorar ou agravar o quadro clínico, sendo recentemente investigada sua relação com susceptibilidade genética. **OBJETIVO:** Avaliar ingestão alimentar habitual de energia, macro e micronutrientes e a razão de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) n6/n3 dietética em indivíduos DC e RCU, em atividade e remissão, e comparar com grupo controle. Adicionalmente descrever a prevalência do polimorfismo (SNP) rs174575 no gene FADS2 nestes grupos, relacionando-a com variáveis antropométricas, clínicas e ingestão lipídica. **MÉTODOS:** Foram incluídos 141 participantes, sendo 50 com DC, 42 com RCU e 49 controles, com idade entre 20 e 65 anos, atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ. Foram obtidos dados clínicos, sociodemográficos, índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura, além da estimativa do consumo alimentar por meio de três recordatórios de 24 horas. A ingestão dietética foi analisada pelo programa Dietbox e estimada por meio do *Multiple Source Method* (MSM). Para avaliação genética foi coletada a saliva dos voluntários (DC, n = 50; RCU, n= 42; Controle, n=21), para posterior extração do DNA e genotipagem por meio da reação em cadeia da polimerase em tempo real com sondas TaqMan para identificação de polimorfismo no gene FADS2 SNP rs174575. As análises estatísticas foram realizadas no *software STATA*® versão 13.0, tendo sido empregados os testes T-Student, ANOVA One-Way, Kruskal Wallis para comparação das variáveis contínuas e Qui-quadrado para variáveis categóricas. No caso dos dados referentes ao SNP rs174575, foi utilizado o teste Hardy-Weinberg para verificação da homogeneidade da variabilidade genética. A comparação dos dados entre indivíduos com e sem polimorfismo ocorreu mediante o teste Mann Whitney. Os resultados foram considerados significativos quando $p<0,05$. **RESULTADOS:** Observou-se maior frequência para o sexo feminino, com localização ileocolônica para DC e pancolite para RCU, com uso principalmente de terapia conjunta na DC e maior prevalência de excesso de peso nos grupos DII. Quanto à ingestão alimentar foram evidenciados valores mais elevados em relação ao consumo de açúcar, lipídios totais, ácidos graxos *trans* (AGT), monoinsaturados (AGMI), AGPI n3 e AGPI n6 no grupo DC remissão quando comparado ao DC atividade, além de diferença na ingestão dos micronutrientes como sódio, cálcio e fósforo. A razão AGPI n6/n3 foi mais elevada no grupo DC atividade frente aos grupos DC remissão e controle. No grupo RCU foi identificado maior consumo de açúcar e AGT quando comparados aos grupos controle e DC atividade, respectivamente, além de menor ingestão de vitamina A em ambos os grupos RCU na comparação com o controle. De modo geral, considerados os diferentes referenciais de ingestão de nutrientes, os pacientes com DII apresentaram estimativas de ingestão mais reduzidas para potássio, cálcio, magnésio e vitaminas A, C, E e B9, e mais elevado para sódio. Quanto à avaliação do SNP, observou-se que a presença do polimorfismo estudado (CG+GG) não diferiu na comparação do grupo controle com os grupos DC e RCU, tampouco divergiu o consumo lipídico entre indivíduos com DII sem e com o polimorfismo. **CONCLUSÃO:** A ingestão mais reduzida de micronutrientes somada a elevada razão AGPI n6/n3 pode contribuir negativamente para o estado nutricional e perfil inflamatório característico da doença, tornando-se necessária a adequação dietética para estabelecer condições mais favoráveis à melhora do quadro clínico dos pacientes com DII. Ademais, os dados deste estudo piloto sugerem que a variabilidade genética do gene FADS2, considerando o SNP rs174575, parece não suscetibilizar para DII.

Palavras-chave: Doenças inflamatórias intestinais, dieta, razão AGPI n6/n3, polimorfismo.

ABSTRACT

**FOOD CONSUMPTION AND POLYMORPHISM OF THE FADS2 GENE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASE**

**INTRODUCTION:** Inflammatory bowel disease (IBD) is a systemic inflammatory disease that preferentially affects the gastrointestinal tract, its main manifestations being Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). It is an idiopathic disease, however, influenced by several factors such as environmental, genetic, intestinal microbiota and immune response. Of the environmental ones, the diet has an important role in improving or worsening the clinical condition, and its relationship with genetic susceptibility has recently been investigated. **OBJECTIVE**: To evaluate the adequacy of the usual food intake of energy, macro and micronutrients and the profile of the n6 / n3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) ratio in required DC and RCU in activity and remission and compare it with a control group. Additionally, it describes the prevalence of polymorphism (SNP) in the FADS2 gene groups and its association with clinical, anthropometric and lipid intake data. **METHODS**: 141 participants were selected, 50 with CD, 42 with RCU and 49 controls, aged between 20 and 65 years, attended at the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Clinical and sociodemographic data, body mass index (BMI), waist circumference were collected, in addition to the collection of food consumption through three 24-hour recalls. Dietary intake was analyzed using the Dietbox program and estimated using the Multiple Source Method (MSM). For genetic evaluation, the volunteers' saliva (DC n = 50; RCU n = 2; Control n = 21) was collected, for subsequent DNA extraction and genotyping through the polymerase chain reaction in real time with TaqMan probes to identify polymorphism without FADS2 SNP rs174575 gene. Statistical analyzes were performed using the STATA® software version 13.0, using the T-Student, ANOVA One-Way, Kruskal Wallis tests to compare continuous variables and Chi-square for categorical variables. In the case of data referring to SNP rs174575, the Hardy-Weinberg test was used to verify the homogeneity of genetic variability. The comparison of data between owners with and without polymorphism occurred using the Mann Whitney test. The results were considered when $p < 0.05$. **RESULTS**: A higher frequency was observed for females, with ileocolonic localization for CD and pancolitis for UC, with the use mainly of joint therapy in CD and a higher prevalence of weight in DII groups. Regarding food intake, higher values were observed and in relation to sugar consumption, total lipids, trans fatty acids (AGT), monounsaturated (AGMI), AGPI n3 and AGPI n6 in the DC remission group when compared to the DC activity, in addition to statistical difference intake of micronutrients such as sodium, calcium and phosphorus. The AGPI n6 / n3 ratio was higher in the DC activity group compared to the DC remission and control groups. In the case of UC, there was a higher consumption of sugar and AGT when compared to the control and DC activity groups, respectively, in addition to a lower intake of vitamin A in both UC groups in comparison with the control. In general, when analyzing the perspective of nutritional recommendations, patients with IBD have low consumption of potassium, calcium, magnesium and vitamins A, C, E and B9, and high sodium. As for the evaluation of the SNP, it was observed that the presence of the studied polymorphism (CG + GG) did not differ in the comparison of the control group with the DC ($p = 0.275$) and RCU ($p = 0.211$) groups, nor did it diverge the lipid consumption between search with IBD without and with polymorphism. **CONCLUSION**: The inadequate intake of micronutrients added to the high consumption of TFA and the disproportionate ratio of PUI n6 / n3 contributes negatively to the nutritional status and inflammatory profile characteristic of the disease, making it necessary to adapt the diet to the clinical condition of patients with IBD. Furthermore, the data from this experimental study that the genetic variability of the FADS2 gene, considering the SNP rs174575, does not seem to be susceptible to IBD.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, diet, AGPI n6 / n3 ratio, polymorphism.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Incidência e prevalência da doença de Crohn.....22
Figura 2. Incidência e prevalência da retocolite ulcerativa.....23
Figura 3. Principais interações envolvidas na suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais.....24
Figura 4. Resposta imunológica intestinal: homeostase *versus* inflamação.....26
Figura 5. Fatores ambientais que contribuem para a patogênese da DII.....30
Figura 6. Pirâmide alimentar mediterrânea *versus* ocidental.....31
Figura 7. Representação esquemática das etapas de dessaturação e elongação dos ácidos graxos das famílias (séries) n6 e n3.....45
Figura 8. Representação esquemática do polimorfismo um único nucleotídeo.....48

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Deficiências de micronutrientes na DII e fatores associados.....21

Quadro 2. Deficiências de micronutrientes na DII.....40

Quadro3. Caracterização de ácidos graxos de acordo com o comprimento da cadeia e grau de saturação.....44

## LISTA DE TABELAS

**Artigo 1:**

Tabela 1. Características clínico-demográficas e antropométricas dos grupos DC, RCU e controle.....86
Tabela 2. Ingestão alimentar de pacientes com DC na atividade e em remissão e no grupo controle.....88
Tabela 3. Ingestão alimentar de pacientes com RCU na atividade e em remissão e no grupo controle.....90

**Artigo 2:**

Tabela 1. Distribuição da frequência alélica para o SNP rs174575 do gene FADS2 nos grupos DC, RCU e controle.....108
Tabela 2. Variáveis antropométricas e clínicas nos grupos DC, RCU e controle, de acordo com a presença ou não do SNP rs 174575 do gene FADS2.....109
Tabela 3. Estimativa da ingestão habitual de gorduras em indivíduos DC sem e com o polimorfismo no gene FADS2 SNP rs174575.....111
Tabela 4. Estimativa da ingestão habitual de gorduras em indivíduos RCU sem e com o polimorfismo no gene FADS2 SNP rs174575.....112

**LISTA DE ANEXOS**

Anexo A. Documentação Comitê de Ética.....141
Anexo B. Termo de Consentimento Pacientes DII.....147
Anexo C. Termo de Consentimento Pacientes Controle.....151
Anexo D. Formulário de Cadastro.....155
Anexo E. Índices de Atividade DC e RCU.....158

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

5-ASA - Ácido 5-aminossalicílico
6-MP - 6-Mercaptopurina
AA - Ácido araquidônico
AGMI - Ácidos graxos monoinsaturados
AGPI - Ácidos graxos poli-insaturados
AGPICL - Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa
AGS - Ácidos graxos saturados
AGT - Ácidos graxos trans
AI - *Adequate Intake*
AL- Ácido linoleico
ALA – àcido alfa linolênico
AZA - Azatioprina
DC - Doença de Crohn
DHA - Ácido docosahexaenoico
DII - Doença inflamatória intestinal
DNA - Ácido desoxirribonucleico
DPA - Ácido docosapentaenoico
DRI - *Dietary Reference Intakes*
EPA - Ácido eicosapentaenoico
FADS - Ácidos graxos dessaturase
FADS 1 - Ácidos graxos dessaturase tipo 1
FADS 2 - Ácidos graxos dessaturase tipo 2
FDA - *Food and Drug Administration*
GWAs - *Genome-wide association studies*
IFN-γ - Interferon gama
Ig - Imunoglobulinas
IL - Interleucinas
ILC - Células linfoides inatas
MEI - Manifestações extraintestinais
MTX - Metrotrexato
NEE - Nutrição enteral exclusiva
NF-kB - Factor nuclear kappa B

NK - Células *natural-killer*

NOD - Receptores de domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos

PAMPs - Padrões moleculares associados a patógenos

PRRs - Receptores de reconhecimento de padrões

RCU - Retocolite ulcerativa

RDA - *Recommended Dietary Allowances*

SNP - Polimorfismos de nucleotídeo único

STAT-3 - signal transducers and activators of transcription-3

TGI - Trato gastrointestinal

TLRs - Receptores *toll-like*

TNF - Fator de necrose tumoral

Treg - Células T regulatórias

**SUMÁRIO**

1. Introdução.....17
2. Referencial teórico.....19
2.1. Doenças Inflamatórias Intestinais .....19
2.1.1. Aspectos clínicos.....19
2.1.2. Aspectos epidemiológicos.....22
2.1.3. Etiopatogênese das doenças inflamatórias intestinais.....24
2.1.3.1. Resposta imunológica.....25
2.1.3.2. Microbiota intestinal.....27
2.1.3.3. Fatores ambientais.....29
2.1.3.4. Fatores genéticos.....32
2.1.4. Diagnóstico, tratamento farmacológico e cirúrgico da DII.....34
2.1.5. Estado nutricional e tratamento dietético na DII.....38
2.2. Perfil estrutural e metabólico dos ácidos graxos.....43
2.3. Genômica nutricional.....47
2.3.1. Polimorfismo genético.....47
2.3.2. Polimorfismo do gene FADS.....49
2.3.3. Polimorfismo do gene FADS e DII.....50
2.4. Perfil inflamatório sobre os aspectos nutricional, AGPICL, polimorfismo e DII.....51
3. Justificativa.....53
4. Objetivos.....54
4.1. Objetivo geral.....54
4.2. Objetivos específicos.....54
5. Casuística e métodos.....55
5.1. Considerações éticas.....55
5.2. População e desenho do estudo.....55
5.3. Critérios de elegibilidade.....55
5.4. Obtenção de informações sociodemográficas e clínicas.....56
5.5. Avaliação antropométrica.....56
5.6. Avaliação da ingestão dietética .....57
5.7. Avaliação genotípica dos FADS.....59
5.7.1. Extração do DNA.....59
5.7.2. Amplificação do DNA e genotipagem.....60

5.8. Análise estatística.....60
6. Resultados.....62
Artigo1.....63
Introdução.....65
Métodos.....66
Resultados.....70
Discussão.....72
Referências.....77
Artigo 2.....92
Introdução.....94
Métodos.....95
Resultados.....98
Discussão.....100
Referências.....102
7. Conclusão.....113
Referências.....115
Anexos.....140

## 1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) compreende principalmente a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), sendo caracterizada por uma condição inflamatória crônica e idiopática no trato gastrointestinal (TGI), que cursa de forma imprevisível com períodos intermitentes de recidiva e remissão (STEINWURZ, 2008; ANBAZHAGAN et al., 2018). Na DC as lesões atingem qualquer extensão do TGI, em geral, com o comprometimento de todas as camadas do epitélio intestinal e na RCU a inflamação apresenta-se de forma difusa e inespecífica nas regiões da mucosa e submucosa do cólon e reto (MALOY; POWRIE, 2011).

A incidência e prevalência da DII são representativas principalmente na América do Norte, Europa e Oceania (NG et al., 2017). No Brasil, o perfil epidemiológico ainda pode ser considerado baixo, com 3,5 a 4,7 para cada 100.000 mil habitantes entre os anos de 1990 até 2016, entretanto com incidência ascendente (ZALTMAN, 2007; SOUZA et al., 2008; VICTORIA; SASSAK; NUNES, 2009; OLIVEIRA; EMERICK; SOARES, 2010; TORRES et al.; KLEINUBING-JUNIOR et al., 2011; PARENTE et al.; SILVA et al., 2015; NG et al., 2017). Quanto à predominância da DII, pode ocorrer na população caucasiana, afrodescendente e asiática, acometendo ambos os sexos e distribuição etária bimodal com a primeira faixa de 20 a 40 anos e a segunda a partir dos 55 anos (SALVIANO; BURGOS; SANTOS, 2007; SOUZA et al., 2008).

A patogênese da DII não está completamente elucidada, porém, pode estar associada a diferentes agentes, incluindo fatores ambientais e genéticos, à microbiota intestinal bem como à resposta imune (MURDOCH et al., 2015). O padrão alimentar ocidental, associado à industrialização dos processos de produção de alimentos, é considerado fator ambiental cuja relação com a doença é significativa. Consumo excessivo de calorias, sacarose, carne vermelha, gordura animal e de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) da série n6 assim como ingestão reduzida de fibras e micronutrientes, destacam-se entre as principais características deste padrão de dieta com potencial para produzir efeitos relacionados ao agravo da DII (HOU; ABRAHAM, EL-SERAG, 2011; SILVA; KORZENIK, 2014; OWCZAREK et al., 2016; ALEKSANDROVA; ROMERO-MOSQUERA; HERNANDEZ, 2017).

Estudos têm evidenciado que a razão AGPI n6/n3 dietética pode estar associada à modulação de diferentes processos inflamatórios, incluindo inflamação intestinal. A respeito deste parâmetro dietético, são reconhecidos, no padrão alimentar ocidental, valores entre 10:1 e 20:1, podendo alcançar até 50:1. Esta situação pode estar relacionada à produção de mediadores com ação inflamatória mais potente, diferentemente do que é provável ocorrer

quando essa razão se mantém entre 1:1 e 4:1 (SIMOPOULOS, 2002; 2004; MARTIN et al, 2006; COSTEA et al, 2014; GREEN et al., 2019). Isto porque, nas situações em que o conteúdo de AGPI n6 prevalece sobre o de AGPI n3, em proporções significativas, nos processos de dessaturação e elongação destas estruturas, as enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturases são, por competição, direcionadas para a síntese de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL) da série n6, resultando em maior quantidade de lipídios desta família do que AGPICL n3.

Esta condição favorece a incorporação destes AG às membranas celulares, o que tem sido relacionado a maior capacidade tecidual de produção de eicosanoides das séries 2 e 4, cujos efeitos inflamatórios são potentes (CECCONELLO; MARQUES, 2014; WĘDRYCHOWICZ; ZAJĄC; TOMASIK, 2016). Neste contexto, o padrão alimentar adotado, associado à suscetibilidade genética para a DII, pode resultar no incremento do processo inflamatório, configurando fator potencial de pior prognóstico da doença (COSTEA et al., 2014; ANANTHAKRISHNAN et al., 2017).

A suscetibilidade genética para DII tem sido objeto de pesquisa, com destaque para os genes ácidos graxos dessaturases (FADS - *Fatty Acid Desaturase*) dos tipos 1 (FADS1) e 2 (FADS2). Estes genes, envolvidos na biossíntese dos derivados de cadeia longa dos AGPI n6 e n3, são responsáveis por codificar as enzimas Δ-5 dessaturase e Δ-6 dessaturase, respectivamente, influenciando diretamente nas concentrações de ácido araquidônico (AA-*arachidonic acid*), ácido eicosapentaenoico (EPA - *eicosapentaenoic acid*), ácido docosapentaenoico (DPA - *docosapentaenoic acid*) e ácido docosahexaenoico (DHA - *docosahexaenoic acid*) (LATTKA et al., 2010[a,b]; LATTKA et al., 2012; JEZERNIKA; POTOČNIKA, 2018).

Estudos de associação genômica ampla (GWAS - *genome-wide association studies*) têm descrito a presença de alterações genéticas dos FADS, com a substituição de um único nucleotídeo na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA - *deoxyribonucleic acid*), chamada de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*) (IZADI, 2018; JEZERNIKA; POTOČNIKA, 2018). Essa modificação de alelos, seja de caráter dominante ou recessivo, pode alterar a funcionalidade dos FADS, e quando vinculada a uma dieta que apresenta elevada razão n6/n3, corrobora para exacerbação da inflamação característica da DII (TINTLE et al., 2015; SCAIOLI et al., 2017).

Neste contexto, de modo a ampliar a investigação relacionada a essa temática, neste trabalho buscou-se identificar o perfil nutricional, visando caracterizar o consumo de macro e micronutrientes e a razão AGPI–n6/n3 dietética, de pacientes com doença inflamatória intestinal, bem como averiguar a presença de polimorfismo nos genes FADS.

# 2. REFERENCIAL TEÓRICO

## 2.1. Doenças inflamatórias intestinais

### 2.1.1. Aspectos clínicos

Doenças inflamatórias intestinais consistem em afecções de caráter crônico e idiopático que desenvolvem resposta inflamatória intensa no trato gastrointestinal e cursam de forma imprevisível com períodos irregulares entre doença ativa e sua remissão (HANAUER, 2006; STEINWURZ, 2008; MALOY; POWRIE, 2011; CAMBUI; NATALI, 2015; STAPLEY; 2017; HARRIS; CHANG, 2018). As principais formas de apresentação da DII são a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn (BRANDHORST et al., 2013; MURDOCH et al., 2015).

A RCU é representada pela inflamação difusa das camadas intestinais, mais precisamente mucosa e submucosa, que acomete de forma retrógrada e contínua as regiões do reto e cólon e com surgimento de tumefações nas criptas intestinais, além da infiltração de macrófagos e células dendríticas na lâmina própria (ORDAS et al., 2012; DIGNASS et al., 2012; MAGRO et al., 2017). A extensão da inflamação é considerada critério de classificação da RCU, sendo subdividida em proctite, quando acometida no reto; protossigmoidite, afetando até a região média do sigmoide; hemicolite ou colite esquerda, caracterizada pelo envolvimento do cólon descendente até flexão esplênica e pancolite ou colite extensa, quando reflete além do cólon transverso proximal (DAMIÃO; SOPAHI, 2004; SILVERBERG et al., 2005; SILVA, 2018).

A fisiopatologia da RCU durante estágios sintomáticos inclui episódios de diarreia sanguinolenta, com presença de muco e/ou pus, alteração da peristalse, do calibre e do comprimento do cólon. Como consequência, influencia no surgimento de complicações como enterorragia, tenesmo, dor abdominal hipogástrica e absorção reduzida de água e sódio, além da perda proteica pelas ulcerações (BARBIERI, 2000; MOWAT et al., 2011; ORDAS et al., 2012; CAMBUI; NATALI, 2015).

A DC, por outro lado, acomete qualquer parte do TGI podendo intercalar entre extensões comprometidas e extensões saudáveis, com lesões, na maioria das vezes, de aspecto transmural, caracterizado histologicamente pela inflamação da parede intestinal desde a mucosa até a serosa (BARBIERI, 2000; STEINWURZ, 2008; BOUGUEN et al., 2015). Sendo assim, a depender da localidade e gravidade do dano, pode trazer diversas complicações seletivas ou múltiplas, como a ulceração de mucosa, associada à obstrução linfática e edema na região de intestino

delgado, comprometendo a absorção de ferro, dissacarídeos, proteína, ácido fólico e ácidos graxos (BARBIERI, 2000; FIREMAN et al., 2003; CAMBUI; NATALI, 2015).

O acometimento em íleo, região mais frequentemente afetada na DC, principalmente na porção terminal, intensifica a má absorção de sais biliares e vitamina B12, além da perda de proteína, água e eletrólitos. Na manifestação colônica da doença, em geral, são observadas erupções perianais, fístulas, granulomas histológicos, estenoses e aumento do calibre devido ao supercrescimento bacteriano e ao processo inflamatório (FIREMAN et al., 2003; BERNSTEIN et al., 2010; TORRES et al., 2017).

A doença de Crohn apresenta uma variabilidade individual da doença que interfere na sua progressão, sendo assim classificada primeiramente pela idade no diagnóstico, que abrange as faixas etárias ≤ 16 anos, entre 17 e 40 anos e ≥ 40 anos e, em seguida, pela localização, que se estende às regiões de íleo terminal (limitada ao terço inferior do intestino delgado, com ou sem o envolvimento do ceco), cólon (qualquer região entre o ceco e o reto, sem envolvimento do trato digestório superior), ileocolônica (doença do íleo terminal e em qualquer lugar entre o cólon ascendente e o reto), TGI alto (qualquer localização superior ao íleo, exceto boca), podendo este coexistir também com doença proximal e distal, e, por fim, envolvimento perianal (quando se tem achados clínicos de fístula e abcessos perianais mas, sem ocorrência de fissuras ou plicomas - hipertrofia da pele em resposta a um processo inflamatório crônico) (CERQUEIRA; LAGO, 2011; SANTOS, 2011; BECHARA et al.; MARTINS, 2015).

Ademais, seu comportamento pode contemplar três fenótipos distintos a saber: inflamatória ou não estenosante/não penetrante, caracterizada por processo inflamatório contínuo; estenosante, com o surgimento de estreitamento do lúmen intestinal; e penetrante, com o surgimento de fistulas (enteroentéricas, enterovesicais, enterocutâneas) ou abcessos em qualquer região (CARD; HUBBARD; LOGAN, 2003; SOFIA et al., 2014).

A DII apresenta não somente manifestações clínicas típicas no TGI, como relatado anteriormente (diarreia, hematoquezia, cólicas abdominais, entre outros), mas também ocorrências de acometimento em outros órgãos e sistemas, conhecidos como manifestações extraintestinais (MEI) (MOTA et al., 2007; OLIVEIRA, 2011; GRINMAN, 2012). Suas principais apresentações estão listadas no quadro 1 a seguir.

| **Quadro 1. Principais manifestações extraintestinais da DII.** |
| --- |
| **Músculo-esqueléticas:** Artrite periférica, sacroileíte, espondilite anquilosante. |
| **Oftalmológicas:** Uveíte, episclerite, esclerite, neurite óptica, descolamento seroso da retina, oclusão vascular da retina, vasculite da retina. |
| **Muco-cutâneas:** Eritema nodoso, pioderma grangrenoso, "sweet síndrome", estomatite aftosa, psoríase; liquen planus; eritema multiforme, pioestomatite vegetativa. |
| **Hepatobiliares:** Colangite esclerosante primária, esteatose hepática, granulomas, amiloidose, abscesso hepático, litíase biliar e hepatite autoimune. |
| **Pancreáticas:** Pancreatite aguda, pancreatite crônica. |
| **Hematológicas:** Tromboembolismo. |
| **Renais:** Glomerulonefrite, nefropatia, nefrite intersticial. |
| **Neurológicas:** Esclerose múltipla, neurite óptica, leucoencefalopatia multifocal progressiva. |
| **Pulmonares:** Bronquiectasia, asma, pneumonia organizativa obliterante bronquiolítica. |
| **Cardíaca:** Pericardite. |

Fonte: adaptada de MOTA et al. (2007) e OLIVEIRA (2011).

Esses transtornos são capazes de se manifestarem precoce, concomitante ou posteriormente aos sintomas intestinais, podendo ou não ter relação com a atividade da doença e geralmente possuem um impacto negativo no aspecto morbimortalidade (MOTA et al., 2007; GRINMAN, 2012; FONSECA; FERREIRA; RODRIGUES, 2016). A prevalência de MEI alcança cerca de 20% a 40% na DC e 15% a 20% na RCU, com maior frequência no sexo feminino, variando também de acordo com o grau evolutivo da DII (BURISCH et al., 2013).

### 2.1.2. Aspectos epidemiológicos

Estudos têm demonstrado crescente mudança na disposição geográfica e aumento significativo nas últimas décadas com relação à DII (LOFTUS, 2004; SOUZA et al., 2008; BURISCH; MUNKHOLM, 2013; ANANTHAKRISHNAN, 2015). Em revisão sistemática de estudos populacionais em DII, Ng et al. (2017) identificaram elevação da prevalência e da incidência em regiões como América do Norte, Europa (norte, sul, oriental e ocidental), Ásia (leste, sudeste, sul e parte ocidental), América do Sul e Oceania, com variações regionais específicas para RCU e para DC, como podem ser vistas nas figuras 1 e 2 abaixo.

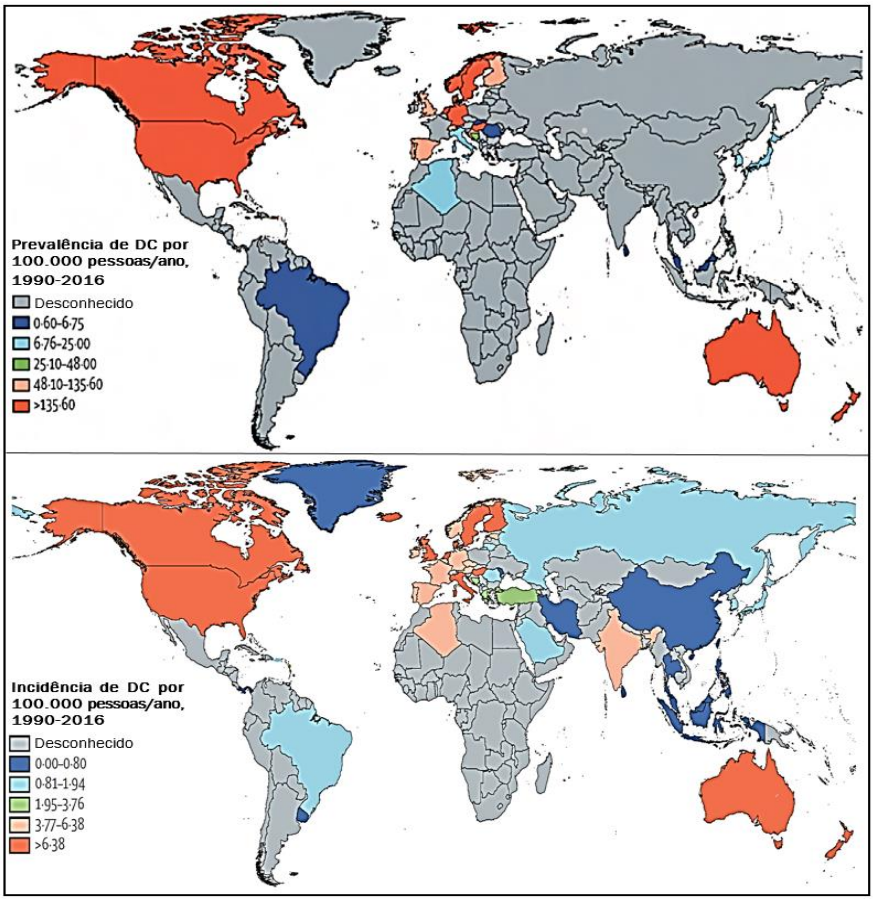



Figura 1. Incidência e prevalência da doença de Crohn.
Fonte: adaptada de NG et al. (2017).

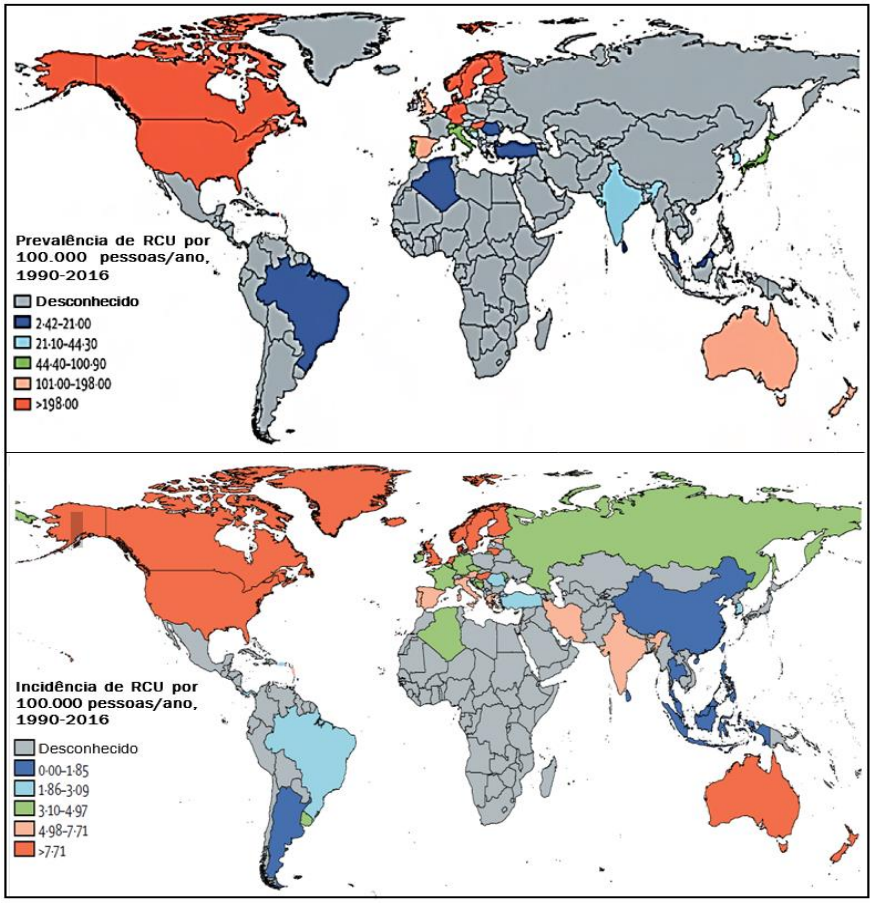



Figura 2. Incidência e prevalência da retocolite ulcerativa.
Fonte: adaptada de NG et al. (2017).

Na América do Sul, mas particularmente no Brasil, a obtenção de dados epidemiológicos sobre a DII é dificultada pela inexistência de obrigatoriedade quanto a notificação dos casos e de um sistema de informações que interligue os dados das redes públicas e privada de saúde, no âmbito ambulatorial e hospitalar (KLEINUBING-JUNIOR et al., 2011). Ainda assim, gradativamente, estudos demonstram significativo crescimento nos registros da literatura nacional, principalmente na região sul e sudeste e achados clínicos também no centro-oeste e nordeste do país (SOUZA et al., 2008; VICTORIA; SASSAK; NUNES, 2009; OLIVEIRA; EMERICK; SOARES, 2010; TORRES et al., 2011; KLEINUBING-JUNIOR et al., 2011; PARENTE et al., 2015; SILVA et al., 2015).

A DII acomete primordialmente a população caucasiana, apesar de trabalhos já demonstrarem aumento da prevalência e incidência em população afrodescendente e asiática, com distribuição semelhante em ambos os sexos. Dois picos de idade têm sido descritos, compreendendo as faixas etárias de 20 e 40 anos, e também, a partir dos 55 anos (LOFTUS, 2004; ZALTMAN, 2007; SALVIANO; BURGOS; SANTOS, 2007; SOUZA et al., 2008; DA SILVA et al., 2015).

### 2.1.3. Etiopatogênese das doenças inflamatórias intestinais

A etiopatogenia da DII não é totalmente esclarecida, mas acredita-se que envolva vários aspectos para o desequilíbrio imunológico e o comprometimento gastrointestinal, tais como resposta imune do hospedeiro, microbiota intestinal, fatores ambientais e genéticos (SOUZA; FIOCCHI; 2016; SOKOL, 2017; MA et al., 2017). Além disso, autores relatam que a predisposição à doença não acontece com o desenvolvimento de um fator de risco somente e sim, por um processo multifatorial (Figura 3) (GENTSCHEW; FERGUSON, 2012; ANANTHAKRISHNAN, 2015).

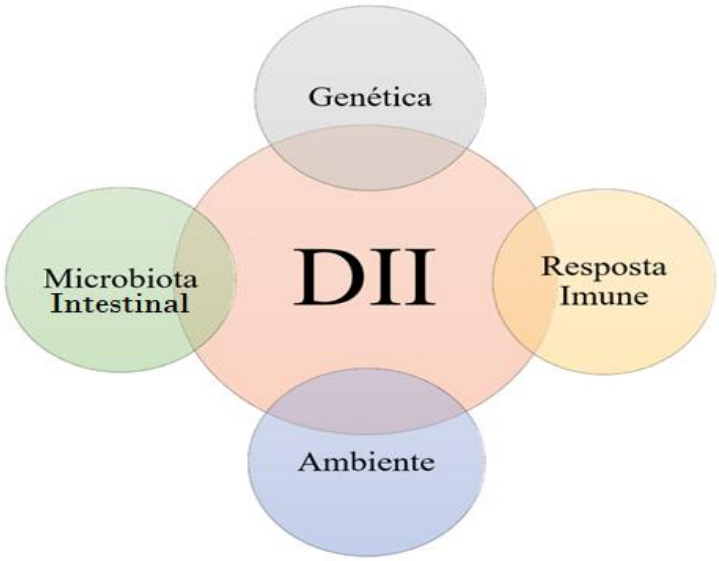



Figura 3. Principais interações envolvidas na suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais.
Fonte: adaptada de GENTSCHEW; FERGUSON (2012).

#### 2.1.3.1. Resposta imunológica

O trato gastrointestinal desempenha um papel chave na manutenção da homeostase imunológica, possibilitando a proteção do hospedeiro contra antígenos estranhos pela supressão de respostas imunes (MATRICON et al., 2010). Para isso, o mecanismo inicial de defesa, presente no epitélio intestinal, permite com que as junções apertadas (*tight junction*) atuem não só na interação microbiológica com a superfície da mucosa, como também no controle da permeabilidade paracelular (CAPALDO; POWELL; KALMAN, 2017). Ademais, estas junções possuem expressões distintas de acordo com a sua localização (vilosidades x criptas, intestino delgado x cólon), região da membrana celular (apical, lateral ou basolateral), assim como as especificidades funcionais do intestino no local comprometido (LANDY et al., 2016).

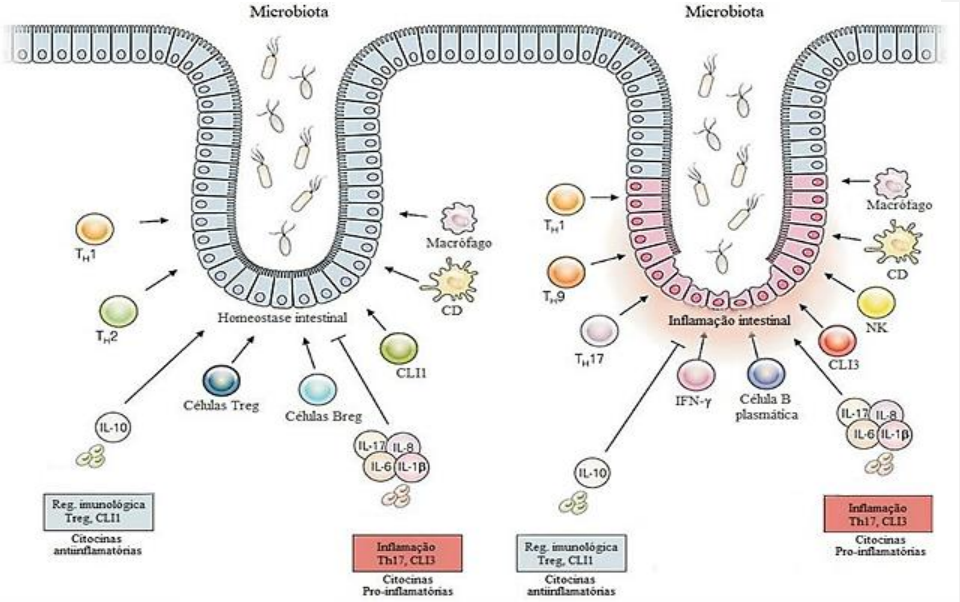
No caso da DII, esse mecanismo sofre disfunções que influenciam negativamente na barreira epitelial da mucosa e alteram as respostas inata e adquirida. Nesse processo, ocorrem gatilhos ambientais ? que resultam em aumento da permeabilidade e inflamação intestinais, sendo descrito o comprometimento epitelial por apoptose, erosão e ulceração tanto na DC quanto a RCU (LANDY et al., 2016; LEE; KWON; CHO, 2018).

No organismo saudável, a imunidade inata está relacionada a respostas iniciais, rápidas e sem memória envolvida sobre as estruturas antigênicas, por meio da ativação de células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, células epiteliais e células de Panet. Essa sinalização é mediada por receptores de reconhecimento de padrões (PRR), além de receptores *toll-like* (TLR - *toll like receptors*), células linfoides inatas (ILC - *innate lymphoid cells*) e receptores semelhantes aos de domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos (NOD - *nucleotide-binding oligomerization domain like receptors*) que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMP - *pathogen-associated molecular patterns*) (ARSENEAU et al., 2007; ESBERARD, 2012).

No indivíduo com DII, entretanto, há um defeito na imunidade inata, de modo que os patógenos que deveriam ser reconhecidos e tolerados, exacerbam e deflagram a inflamação conduzindo a expressivo aumento de macrófagos e células dendríticas que desencadeiam proliferação de ILC1, ILC2 e ILC3 e aumento da expressão de TLR2, TLR4, além de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias como interleucinas (IL) 1β, 6, 12, 18 e 23, e fator de necrose tumoral (TNF) alfa e interferon gama pelas células T (AHLUWALIA et al., 2018; LEE; KWON; CHO, 2018).

Na imunidade adaptativa, normalmente acontece a resposta tardia e dependente de memória imunológica, com consequente derivação de células T (imunidade celular) e das células B (imunidade humoral). Sendo assim, à medida que o sistema imune inato estimula respostas inflamatórias, o sistema imune adaptativo participa na progressão dos eventos inflamatórios crônicos observados na DII (PODOLSKY; XAVIER, 2007; ESBERARD, 2012; HUANG; CHEN, 2016).

Nesta etapa do processo, ocorre produção aumentada de anticorpos na mucosa e na corrente sanguínea - imunoglobulinas (Ig) G, M e A-, hiperativação da resposta imunomediada por células T helper (Th) dos tipos 1, 2, 3, 9 e 17, por células T CD4+ *naive*, produção de células T regulatórias (Treg)- além do aumento da infiltração de células *natural-killer* (NK) (figura 4). Mais precisamente na DC verifica-se ativação excessiva de Th1 e Th17, com maior secreção de interferon gama (IFN-γ), IL-1β, IL17, IL21 e TNF-α, enquanto que na RCU, há reatividade exacerbada de Th2, Th17 e NK, com produção de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-17 (Figura 4) (ATREYA; NEURATH, 2010; GERSEMANN et al., 2012; DANESE; FIOCCHI, 2016).




**Legenda**: Células Treg: células T reguladoras, células Breg: células B reguladoras; CLI: células linfoides inatas; CD: células dendríticas; IL: interleucina; NK: células *natural-killer*; Th: células T *helper*.

Figura 4. Resposta imunológica intestinal: homeostase *versus* inflamação.
Fonte: adaptada de LEE; KWON, CHO (2018).

Estudos têm evidenciado papel chave na regulação das células Th17 e Treg, uma vez que ambas modulam a proliferação uma da outra e são capazes de estimular resposta inflamatória imune crônica. Isso acontece porque tanto células Th17, quanto Treg se encontram primariamente na mucosa intestinal, por onde desempenham função sobre as respostas imunes mediadas por células T e, enquanto a primeira apresenta atividade pró-inflamatória, a outra é anti-inflamatória. Além disso, também promovem alterações teciduais em razão da cascata inflamatória gerada pelas citocinas liberadas (BETTELLI et al., 2006; OGINO et al., 2011; OMENETTI; PIZARRO, 2015).

#### 2.1.3.2. Microbiota intestinal

A microbiota está relacionada ao conjunto de microrganismos que colonizam um determinado nicho biológico, como no caso do TGI. A microbiota intestinal é composta predominantemente por mais de 1000 espécies - bactérias, archaea, fungos, protistas e vírus-, na grande maioria gram-positivas anaeróbias. A quantidade de colônias predominantes varia de acordo com o estado de saúde, genética, localização geográfica, hábitos alimentares e socioculturais de cada indivíduo (HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012; REHMAN et al., 2016; SANTOS, 2016; COUFAL et al, 2019).

A microbiota como um todo, principalmente relacionada ao intestino possui uma gama de microorganismos que vivem em parceria com o hospedeiro por meio de um sistema metaestável, isto é, um sistema que se encontra em contínuo equilíbrio dinâmico entre ambas as partes (LORENZO; CASINI; PACE, 2019). Essa relação simbiótica desempenha um papel primordial não só no funcionamento adequado do intestino, como também em outros órgãos e sistemas, havendo uma comunicação bidirecional entre eles (RIZZELLO et al., 2019).

A colonização microbiana do intestino é fundamental para um conjunto de processos fisiológicos do hospedeiro, incluindo a absorção e troca de nutrientes, a formação e fortalecimento da barreira epitelial intestinal, o desenvolvimento do sistema imune intestinal, a resistência à colonização de patógenos e auxílio no processo de desintoxicação de certos xenobióticos (NEL; SUERBAUM; JESENHANS, 2010; RIZZELLO et al., 2019).

Quando ocorrem alterações disbióticas, isso permite o surgimento de possíveis infecções oportunistas, seguidas por inflamação de baixo grau e aumento da permeabilidade intestinal e favorecendo assim, a um ciclo vicioso entre inflamação e disbiose que resulta em

inflamação sistêmica e, consequentemente, em várias doenças crônicas relacionadas, como no caso da DII (LORENZO; CASINI; PACE, 2019).

Há tempos se suspeita sobre a interação da microbiota com a DII. Apesar de ser ainda pouco compreendida, alguns estudos abordam essa temática, devido ao seu envolvimento com a integridade epitelial e comprometimento das células reguladoras. Isso se deve a problemas na funcionalidade imunológica em conseguir controlar bactérias comensais ou patogênicas invasivas e corroborando para possíveis falhas do epitélio em expressar peptídeos antimicrobianos ou pelo descontrole funcional de células fagocíticas como as células dendríticas, macrófagos ou neutrófilos (FERREIRA et al., 2010; DAVIES; ABREU, 2015; LIN; ZHANG, 2017). Ademais, esse comprometimento imunológico, seja ele inato e/ou adaptativo, resulta também em desfechos negativos sobre sua cadeia de receptores que são principalmente os PRR, TLR e NOD, quando em contato com produtos bacterianos (NELL; SUERBAUM; JESENHANS, 2010; MOLENDIJK; VAN DER MAREL; MALJAARS, 2019).

Segundo Lin e Zhang (2017), a microbiota comensal do intestino modula respostas convencionais de células T e Treg que são fundamentais para o processo de defesa efetivo do hospedeiro contra patógenos. Essa ação permite maior controle sobre o envolvimento de respostas autoimunes e outras consequências imunopatológicas, uma vez que a presença de células Treg impede que haja respostas inadequadas das células T contra bactérias comensais que, caso contrário, podem influenciar no surgimento de doenças inflamatórias.

Outra questão importante diz respeito a tentativa de compreender a biogeografia microbiana nos indivíduos com DII, uma vez que se observa a presença de disbiose intestinal, pelas alterações qualitativas e quantitativas na composição da microbiota e que podem favorecer ao desequilíbrio da homeostase (REHMAN et al., 2016; CASTRO; SOUZA, 2019). Essa cascata de acontecimentos contribui positivamente para geração da doença, a qual é frequentemente acompanhada de um estado inflamatório e até onde se sabe, ainda não está devidamente claro se essa inflamação é a causa ou a consequência da disbiose (MARTÍN et al., 2013; COMITO; CASCIO; ROMANO, 2014).

Assim sendo, na DII pode ocorrer alteração da biodiversidade, com elevação de colônias de bactérias e fungos de origem patogênica, que promovem aumento de componentes pró-inflamatórios e redução das colônias que produzem benefícios, pois permitem o acionamento de componentes anti-inflamatórios. Essas modificações influenciam, principalmente, os

períodos agudos da doença, com favorecimento à translocação microbiana, inflamação local e sistêmica (SOKOL et al., 2017; RIZZELLO et al, 2019).

#### 2.1.3.3. Fatores ambientais

O sucessivo aumento da prevalência de DII ao longo do tempo e em várias regiões do mundo sugere que os fatores ambientais possam estar intrinsicamente envolvidos na indução ou modulação da expressão da doença. Tal acontecimento pode ser relacionado ao reflexo da industrialização e à ocidentalização no estilo de vida, já que todas as exposições ambientais externas que ocorrem desde o nascimento até a fase adulta, influenciam nas adaptações do organismo e da microbiota intestinal do indivíduo, que intervêm, consequentemente, no risco e na história natural da doença (BERNSTEIN, 2017; ANANTHAKRISHNAN et al., 2018; RIZZELLO et al., 2019). Neste sentido, já foi observado que a translação de uma população de uma área de baixo risco para uma região de alto risco, levou ao aumento significativo no risco de desenvolver DII pela interferência ambiental em detrimento à predisposição genética (CASTRO; SOUZA, 2019).

Assim sendo, esses fatores têm sido investigados por sofrerem importante influência pelo modo de vida estabelecido por essas populações, constituindo agentes promotores de agravos à saúde. Dieta, inadequação ou ausência de aleitamento materno, infecção micobacteriana, hipóxia, poluição, higiene excessiva na primeira infância, consumo de tabaco, uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e/ou contraceptivos orais, estresse e aspectos psicológicos, representam, entre outros, os fatores ambientais já relacionados à DII (figura 5) (LOFTUS, 2004; BERNSTEIN et al., 2010; OLIVEIRA; EMERICK; SOARES, 2010; MOLODECKY; KAPLAN, 2010; ANDERSEN; OLSEN; CARBONNEL, 2012; ROGLER;VAVRICKA, 2015; ANANTHAKRISHNAN, 2015; REHMAN et al., 2016).

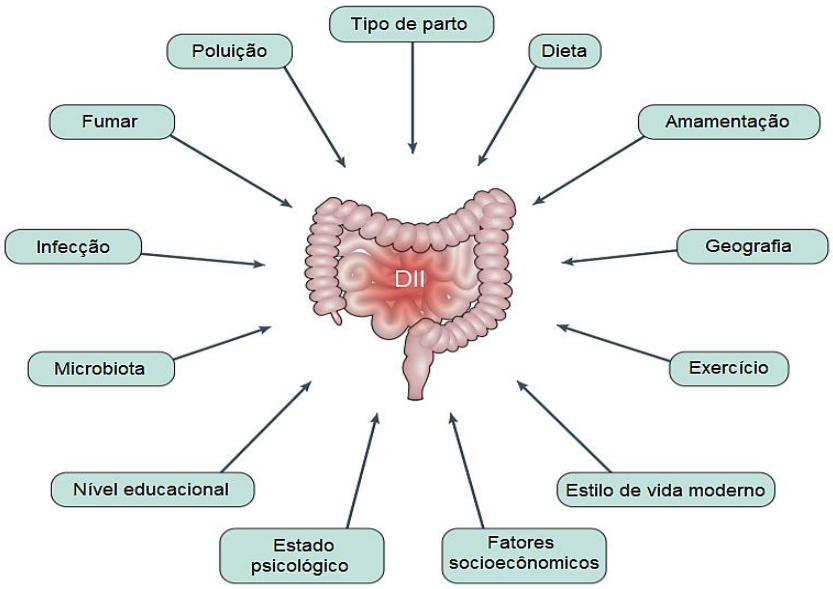



Figura 5. Fatores ambientais que contribuem para a patogênese da DII.
Fonte: adaptada de ANANTHAKRISHNAN et al. (2018).

A dieta é considerada um elemento causal para DII, por interagir com outros fatores de risco e contribuir para a suscetibilidade à doença. Ademais, a depender do tipo de componentes dietéticos específicos, atrelado ao ecossistema microbiano intestinal e a possível predisposição genética, corrobora para geração de gatilhos importantes para o desenvolvimento da morbidade em questão, como, por exemplo, desfechos negativos na modulação de mediadores inflamatórios, alterações na permeabilidade do TGI, modificações na expressão de genes e mudanças na composição da microbiota intestinal (CABRÉ; DOMÈNECH, 2012; GENTSCHEW; FERGUSON, 2012; CASTRO; SOUZA, 2019).

Além disso, a dieta é considerada fator que mais intervém no prognóstico da DII, uma vez que não interfere somente na ocasião em que se tem a definição do diagnóstico, mas também guarda relação todas as escolhas alimentares do indivíduo no período infanto-juvenil e fase adulta (ANANTHAKRISHNAN et al., 2015; ANANTHAKRISHNAN et al., 2018).

Os hábitos alimentares da maior parcela da população nos países ocidentais compreendem dietas que contêm elevada densidade energética, teores excessivos de sacarose, AGPI da série n6, alimentos ultraprocessados, ricos em ácidos graxos *trans* e em fosfato, carne vermelha, produtos lácteos e álcool (GENTSCHEW; FERGUSON, 2012; ALEKSANDROVA;

ROMERO-MOSQUERA; HERNANDEZ, 2017; RIZZELLO et al., 2019). Em contrapartida, o consumo de frutas, hortaliças, fibras alimentares e peixes é reduzido, de modo que nutrientes como AGPI da série n3 e seus derivados de cadeia longa bem como as vitaminas D e E, cujas propriedades anti-inflamatórias ou antioxidantes propiciam efeitos benéficos sobre o curso da doença e minimização dos sintomas, são mais escassos (SILVA; KORZENIK, 2014; ANANTHAKRISHNAN, 2015; URANGA et al., 2016; CASTRO; SOUZA, 2019).

Segundo Limketkai et al. (2018), as implicações de uma "dieta anti-inflamatória" estão atreladas ao consumo elevado de frutas e vegetais, proteínas à base de plantas, algumas proteínas animais magras, peixes gordurosos, fibras, ingestão moderada de cereais integrais, uso do azeite como fonte de gordura, o uso também de alguns tipos de ervas e especiarias, como no caso da cúrcuma e do gengibre, e redução da ingestão de carboidratos refinados. De outro modo, de acordo com Rizzello et al. (2019), a dieta ocidentalizada é precária em nutrientes e micronutrientes, principalmente relacionados às propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, devido às características dessa típica forma de alimentação, quando comparada não só com a dieta mediterrânea (figura 6) mas, também com outras, de origem indiana, japonesa e do sudeste asiático.

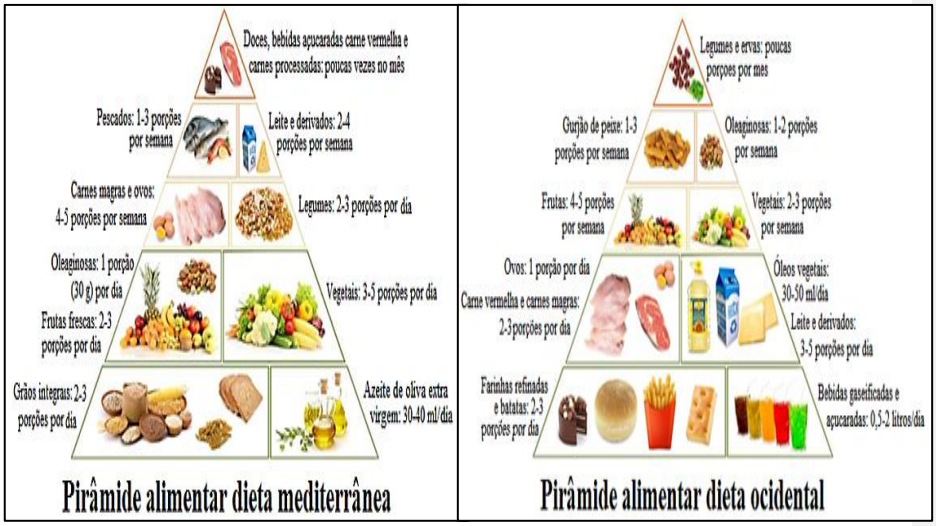



Figura 6. Pirâmide alimentar mediterrânea *versus* ocidental.
Fonte: adaptada de RIZZELLO et al. (2019).

Adicionalmente, com o desenvolvimento de diferentes tecnologias aplicadas a produção de alimentos, tem sido possível alterar a composição natural dos alimentos e, também, incorporar aditivos e conservantes. Ademais, poluentes como pesticidas, bifenilos policlorados e metais traços também podem permanecer nos produtos alimentícios disponibilizados ao consumidor. Todos estes compostos poderiam servir como gatilhos da DII (HO et al., 2019). Neste sentido, já foi descrito que emulsionantes, espessantes e adoçantes podem alterar metabólitos produzidos pela microbiota intestinal (RIZZELLO et al., 2019; HO et al., 2019).

No que diz respeito a relação entre ingestão de AGPI n6 e n3 e DII, crescente número de publicações científicas tem indicado que o consumo elevado de n6 em relação ao de n3, dada a competição enzimática na cadeia de produção de metabólitos destes compostos, pode modular positivamente a inflamação intestinal e agravos da doença (AMRE et al., 2007; DE SILVA et al., 2010; GENTSCHEW; FERGUSON, 2012; ANANTHAKRISHNAN et al., 2014; CHAN et al., 2014). Isso acontece porque, fisiologicamente, os derivados de cadeia longa destes AGPI estão intrinsicamente relacionados à resposta imune em razão da maior ou menor atividade inflamatória dos metabólitos produzidos a partir dos ácidos graxos de cadeia longa (AGPICL) das séries n6 ou n3, respectivamente, além de influenciar (QUE TIPO DE INFLUÊNCIA) na microbiota intestinal e regulação de certos genes na DII (RIZZELLO et al., 2019).

#### 2.1.3.4. Fatores genéticos

A DII é uma doença poligênica com interação complexa entre mutações de múltiplos genes e fatores ambientais e imunológicos. Neste sentido, se descreve risco de 8 a 10 vezes maior da doença entre parentes de primeiro grau (padrão de agregação familiar) assim como relação entre o fenótipo da doença e maior ocorrência em gêmeos monozigóticos que dizigóticos (PODOLSKY, 2002; PODOLSKY; XAVIER, 2007; LODO: ROMANO, 2015; TORRES; COLOMBEL, 2015).

As interações gene-ambiente possivelmente têm caráter central e subjacente à complexidade do fenótipo da doença já que, quando o indivíduo geneticamente predisposto se expõe a certos insultos dietéticos, químicos ou patogênicos, isso pode resultar em resposta imunológica descompensada, com consequente geração de inflamação crônica, muito observada na DII (GENTSCHEW; FERGUSON, 2012). Adicionalmente, esses fatores genéticos podem estar envolvidos também com grupos de genes distintos, que influenciam

negativamente na barreira epitelial pela descompensação da atividade fagocitária e autofágica, permitindo um ciclo vicioso de disbiose, inflamação granulomatosa e ativação da imunidade das células T (BIANCO; GIRARDELLI, TOMMASINI, 2015).

O envolvimento genético tem sido explorado por meio de GWAS, já tendo sido identificado 201 loci relacionados ao risco de desenvolvimento da DII, existindo predomínio em 80% de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*) (GRUBER et al., 2012; JOSTINS et al., 2012; LIU et al., 2015; JEZERNIKA; POTOČNIK, 2018). A identificação dos genes responsáveis por este risco tem sido alvo de muitos estudos, sendo reconhecido que a modificação epigenética do DNA difere não somente pela variação de seus alelos, como também pela região codificadora que modula a estrutura e/ou a função das proteínas transcritas, além de ser sensível a fatores ambientais contínuos (MCGOVERN; KUGATHASAN; CHO, 2015; LIU et al., 2015).

Diferentes mecanismos estão envolvidos nas alterações epigenéticas incluindo metilação do DNA, modificação de histonas, interferência (não está claro o que quer dizer com isso) do ácido ribonucleico (RNA - *ribonucleic acid*) e no posicionamento dos nucleossomos (LODDO; ROMANO, 2015). Como consequência, muitos genes envolvidos na DII podem influenciar na imunidade inata, autofagia e resposta inflamatória, assim como também estar implicados em doença imunomediada e em suscetibilidade à infecção por micobactérias (BIANCO; GIRARDELLI, TOMMASINI, 2015).

Apesar do crescente número de *loci* já encontrado, ainda não está disponível um banco de dados relacionado aos genes na DII, de modo a permitir a avaliação do perfil genético da doença em cada indivíduo. Entretanto, a tecnologia biomolecular pode ser considerada promissora tanto para os achados clínicos como para predição de resposta terapêutica, uma vez que demonstra ser mais sensível para a detecção da doença (LODDO; ROMANO, 2015; BIANCO; GIRARDELLI; TOMMASINI, 2015; CHENG et al., 2019). Vale ressaltar que, de acordo com Souza, Fiocchi e Iliopoulos (2017), os avanços tecnológicos e a geração de grandes consórcios permitiram a reunião (o que quer dizer com isso? Seria reunião de informações acerca dos loci associados ...? ) de vários loci associados à DC, RCU ou ambas.

Certos genótipos podem se manifestar primordialmente em razão de determinantes ambientais, como no caso da dieta, cujas evidências são crescentes acerca da sua influência na DII, envolvendo associação a padrões específicos de expressão gênica assinaturas epigenéticas (tb  não esta claro o que quer dizer com isso) (GALLOU-KABANI et al., 2007; CASTRO;

SOUZA, 2019). Tal manifestação pode estar vinculada principalmente às escolhas alimentares do indivíduo, que pelo estilo de dieta muita das vezes ocidentalizada, reflete um consumo exacerbado principalmente de gorduras, possuindo um papel chave na implicação pró e anti-inflamatória (SILVA; KORZENIK, 2014).

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa n6 e n3, e seus derivados, desempenham função importante na inflamação, independentemente do estado nutricional ou da atividade da doença, na medida em que fazem parte da estrutura das membranas celulares do lúmen intestinal e também por participarem na fundamentação (não é possível compreender o significado seria "porque são precursores"?) de moléculas sinalizadoras lipídicas e por seus efeitos nos receptores nucleares.. Dessa forma, quando ocorrem alterações nos genes ácidos graxos dessaturase (FADS) dos tipos 1 e 2, a atividade das enzimas FADS1 e FADS2 é prejudicada, levando ao prejuízo na síntese de metabólitos dos AGPI n6 e n3 capaz de influenciar na cascata inflamatória da DII (UCHIYAMA et al., 2013; SILVA; KORZENIK, 2014).

Nos últimos anos, alguns estudos têm buscado demonstrar associação entre o metabolismo de AGPI n6/n3, sobreposição entre os SNP e a DII, com o objetivo de identificar quais alelos dos genes estariam causando interferência na etiopatogênese e curso clínico da doença (COSTEA et al., 2014; NOROUZINIA et al., 2017; GIRARDELLI et al., 2018; JEZERNIK; POTOČNIK, 2018).

#### 2.1.4. Diagnóstico, tratamento farmacológico e cirúrgico da DII

Para o diagnóstico da DII ainda não foi estabelecido padrão ouro, implicando na investigação baseada na história clínica em conjunto com exame físico, exclusão de agente infeccioso, achados endoscópicos, histológicos e radiológicos, associados a marcadores laboratoriais (sangue e fezes) (MAGRO et al., 2017; MAASER et al., 2019).

Apesar dos critérios de avaliação elencados, cerca de 5% dos pacientes com acometimento colônico permanecem com diagnóstico indeterminado, sendo denominados "tipos não classificados". Nos casos em que foi realizado colectomia, é possível que mesmo com análise da peça cirúrgica, não seja possível estabelecer resultado conclusivo, sendo considerados "colite indeterminada" (MOWAT et al., 2011).

Dentre as medidas de investigações relatadas, o método de escolha inicial para verificação da doença é o exame endoscópico, mais precisamente a ileocolonoscopia, que permite a verificação das características, extensão e gravidade das lesões. A análise sistemática de biopsias de cada segmento anatômico, quando necessário, permite monitorar a resposta à terapia, que é fundamental no manejo da doença (ENGEL; NEURATH, 2010; KIM; JANG, 2013; SHERGILL, 2015).

Os achados endoscópicos são fundamentais para aferir de forma distinta características sugestivas para RCU ou DC. No caso da RCU é observado, majoritariamente, inflamação difusa e contínua proximal ao canal anal, granularidade, mucosa edematosa, com ausência do padrão vascular submucoso, exsudação, friabilidade e ulcerações superficiais. Além disso, esse método é fundamental para avaliar se a RCU está em processo de ileíte, situação caracterizada por inflamação por todo cólon, alcançando também o íleo terminal (DIGNASS et al., 2012; SHERGILL, 2015).

Por outro lado, na DC é perceptível a presença de vilosidades de formas irregulares, inflamação descontínua crônica, com infiltração de linfócitos e células plasmáticas, geralmente envolve o íleo terminal com doença anal ou perianal, possível aparecimento de fistulas e úlceras que podem ser aftosas, profundas, serpiginosas e em paralelepípedos. Grande diversidade de características microscópicas pode auxiliar também a estabelecer seu diagnóstico, principalmente sobre análise de distorção de criptas e supressão de granulomas (VAN ASSCHE et al., 2010; SHERGILL, 2015; GOMOLLÓN et al., 2017).

Índices de classificação clínica também são utilizados na avaliação prognóstica da doença. Para DC, dentre os citados na literatura é possível destacar, índice de atividade inflamatória da doença de Crohn; índice de Harvey-Bradshaw; índice de atividade da doença perianal; escore endoscópico simples da DC; escore de Rutgeerts e escore de Lemann. Enquanto para RCU são relacionados o índice Truelove e Witts; escore da clínica Mayo e o índice de atividade endoscópica. Todas essas possibilidades de classificação possuem especificidades, entretanto, comumente categorizam a DII segundo avaliação geral, sua localização no TGI e gravidade. Deste modo, é possível reconhecer a extensão da inflamação e o grau de atividade da doença, permitindo selecionar a melhor terapia para cada paciente (HARVEY; BRADSHAW, 1980; SCHROEDER; TREMAINE; ILSTRUP, 1987; SILVERBERG, 2005; MARTINS, 2015).

O tratamento terapêutico da DII se baseia em vários fatores distintos, como localização e gravidade da doença, assim como reduzir os sintomas e induzir a remissão clínica pelo maior

tempo possível, sem o uso contínuo de corticosteroides e melhora na qualidade de vida do paciente (D'HAENS et al., 2014). Dentre os fármacos mais utilizados no tratamento da DII estão os aminossalicilatos, corticosteroides, análogos da tiopurina, metotrexato (MTX), ciclosporina e bloqueadores do fator de necrose tumoral α (TNF-α) (ENGEL; NEURATH, 2010).

Os aminossalicilatos também conhecidos como derivados do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), agem na redução da resposta imune local, protegendo o epitélio intestinal, e permitindo a indução e manutenção da remissão, principalmente na RCU, por inibição da via de ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB - nuclear factor kappa-B), sendo considerada a primeira linha de tratamento farmacológico (SALES-CAMPOS et al., 2015). Na DC, por outro lado, seu efeito é evidenciado quando há agudizações, leves a moderadas, podendo auxiliar também na manutenção da remissão, porém seu uso é mais apropriado nos casos em que se tem acometimento colônico extenso do que em intestino delgado (GOMOLLÓN et al., 2017).

Os corticosteroides permitem induzir remissão na DII, especialmente nos casos de crises moderadas e graves, porém, são mais efetivos quando usados em combinação com outros fármacos. Ademais, apesar de seu uso ser vantajoso sobre o quesito sintomatológico, ainda assim, não são orientados para manutenção da remissão, já que os riscos da terapia em longo prazo superam seus benefícios, sem contar que não são eficazes nos casos de fistulas perianais (ENGEL; NEURATH, 2010; GOMOLLÓN et al., 2017).

As tiopurinas (azatioprina - Aza ou 6-mercaptopurina – 6-MP) são largamente utilizadas no tratamento de pacientes com DII que necessitam deixar de usar os corticosteroides em casos refratários ou quando são corticodependentes. Além disso, seu uso é previsto também nos casos de terapia de indução e manutenção de remissão na DC e quando há falhas ou intolerância ao tratamento com derivados de 5-ASA na RCU pelo seu efeito em bloquear a ativação do NF-kB e STAT-3 (signal transducers and activators of transcription-3) e, consequentemente, indução de apoptose de linfócitos T periféricos e na lâmina própria (ATREYA et al., 2016).

O metrotrexato também é um imunossupressor com as mesmas indicações das tiopurinas e até mesmo quando os pacientes se tornam resistentes ou intolerantes a Aza / 6-MP, sendo utilizado principalmente para indução da remissão em DC inativa, porém, na RCU, seu uso com foco na remissão e manutenção ainda é controverso (HERFARTH, 2016). O MTX, comparado com as tiopurinas, tem a vantagem de ser administrado uma vez por semana, apresenta início de ação mais rápido e melhor seguridade, quando relacionado às doenças malignas, em contrapartida, é um medicamento que utiliza a via parenteral, pode causar efeitos

adversos como toxicidade da medula óssea e prejuízos nas funções renal e hepática, sendo recomendado o monitoramento rotineiro por meio de exames bioquímicos e é contraindicado na gravidez e lactação (MANTZARIS, 2017).

A ciclosporina, por sua vez, é eficaz no tratamento da RCU por ter mostrado efeitos na modulação de citocinas pró-inflamatórias e sobrevivência de células T por indução de apoptose e por seu potencial efeito de evitar colectomia em pacientes com RCU grave refratária a esteroides (STEINER et al., 2015). Já na DC tem demonstrado maior eficácia quando a doença tem perfil penetrante, sem muito êxito em DC luminal (ENGEL; NEURATH, 2010).

A terapia biológica, como no caso dos bloqueadores do TNF- α é eficaz na indução e manutenção da remissão tanto na RCU quanto na DC, além de ter relevância no tratamento de fistulas. Como o TNF é uma citocina pró-inflamatória, sintetizada por várias células do sistema imune ou não no intestino, o uso de anticorpos anti-TNF permite a supressão da inflamação intestinal na DII por meio de distintos mecanismos. A associação de anticorpos anti-TNF a agentes imunossupressores, caracterizando terapia combinada ao invés da monoterapia, propicia melhores resultados sobre a remissão em longo prazo do paciente e representa estratégia mais eficiente sobre a redução do risco de haver progressão da doença (como doença penetrante ou extensa). Vale destacar a importância da introdução de biossimilares, produtos biológicos análogos em estrutura e eficácia clínica a algum dos agentes terapêuticos biológicos de referência, já aprovados pela *Food and Drug Administration* – FDA e que também possuem aprovação farmacológica (NEURATH, 2017).

Apesar dos agentes anti-TNF serem, na sua grande maioria, bem tolerados, seu uso ainda está relacionado a questões de segurança e risco a infecções e malignidades. Diante disso, a investigação de uma nova geração de fármacos está sendo intensificada a fim de aprimorar os mecanismos de ação e tolerabilidade como no caso de novos inibidores de citocinas, moduladores de eventos de sinalização de citocinas, outros inibidores de fatores de transcrição e novas estratégias de antiadesão, ativação e migração de células T. Alguns ainda estão em fase de ensaios clínicos controlados enquanto outros já mostraram eficácia comprovada (LÖWENBERG; D'HAENS, 2015; NEURATH, 2017; VERSTOCKT et al., 2018).

O tratamento cirúrgico é indicado, como último recurso, quando ocorre falha na resposta à terapia medicamentosa ou acontece emergências devido a agravos da doença. Na DC ocorre ressecção cirúrgica principalmente quando se tem perfil complicado e não se obtém solução positiva com o tratamento farmacológico. Na RCU a cirurgia é sugerida quando o quadro é considerado intratável ou fulminante, ou nos casos de câncer colorretal (MOWAT et al., 2011;

ANNESE et al., 2016). Apesar de ainda ser considerada uma opção terapêutica apropriada na DII grave, nos últimos anos tem sido observado declínio na necessidade de cirurgia, basicamente após a introdução de imunossupressores e agentes biológicos e, também, em razão da doença inflamatória intestinal estar sendo diagnosticada mais precocemente, minimizando os desfechos negativos em longo prazo (ANNESE et al., 2016).

### 2.1.5. Estado nutricional e tratamento dietético na DII

Apesar da existência de dados que apontam que a desnutrição caracteriza o estado nutricional de 23% dos pacientes com DII, em atendimento ambulatorial, e 85% daqueles hospitalizados, com exacerbações agudas atreladas à depleção proteico-calórica, deficiências nutricionais múltiplas e, em alguns casos, cirurgias, devido ao agravamento clínico (SALVIANO; BURGOS; SANTOS, 2007; BURGOS et al., 2008; BACK, 2014), mais recentemente tem sido observado maior ocorrência de sintomas gastrointestinais em pacientes com excesso de peso (SILVA et al., 2010; BOUTROS; MARON, 2011; HARPER; ZISMAN, 2016). Neste contexto, há referências apontando que pelo menos um terço dos pacientes com DC apresentam excesso de peso, e entre aqueles com RCU, em remissão da doença, mais de 50 % (foi o que quis dizer com “a grande maioria”?) também são classificados como sobrepeso, de acordo com o índice de massa corporal (IMC), acompanhando o padrão de transição nutricional observado na população em geral (VALONQUEIRO et al., 2005; CAVALCANTE, 2013; URBANO et al., 2013; BRYANT et al., 2013).

A obesidade está relacionada a um estado patológico em razão do acúmulo excessivo de gordura corporal, sendo influenciada pelo desequilíbrio entre ingestão e gasto energético (OLIVEIRA et al., 2020). Tem sido considerada cenário epidêmico global, com prevalência ascendente, principalmente nas últimas duas décadas, inclusive no Brasil, decorrente de mudanças dos padrões alimentares e no estilo de vida, associada ao aumento significativo de outras doenças crônicas não transmissíveis (SHETTY, 2013; BACK, 2014; OLIVEIRA et al., 2020). Ademais, tem sido reconhecido existir associação entre excesso de peso e estilo de vida inadequado, favorecendo resposta orgânica pró-inflamatória, mediada pelo aumento da expressão de citocinas inflamatórias como TNF-α, NF-kB, fator regulador de Interferon ɣ (IFN-ɣ) e IL-6, que pode ser induzida por quinases do tecido adiposo e hepático (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2020).

Cabe destacar, no entanto, a ocorrência de sarcopenia, caracterizada pela redução da capacidade funcional da massa muscular e da força. A associação deste quadro com o aumento

da gordura corporal pode produzir prejuízos na mobilidade, funcionalidade e qualidade de vida do indivíduo, superiores aos observados nas situações em que ambos os processos, sarcopenia e excesso de peso, se apresentam isoladamente (SOUZA et al., 2014; SANTOS et al.; 2017; DE CAMPOS; LOPES; LOURENÇO, 2017). Quando esses desfechos estão presentes em pacientes com DII, é possível resultar em maior necessidade de hospitalização e cirurgias, além da propensão para o surgimento de abcessos (SCALDAFERRI et al., 2017; GRILLOT et al., 2020). Neste âmbito, Adams et. al. (2017) mostraram que a sarcopenia constituiu preditor de maior índice de cirurgias, inclusive com implicações relacionadas a terapia medicamentosa, principalmente em pacientes com excesso de peso/obesidade. Pedersen, Cromwell e Nau (2017) também observaram, entre pacientes com sobrepeso, maior propensão para cirurgias, além do IMC elevado ser preditor de complicações incluindo infecções, reoperações e/ou sepses no pós operatório.

Déficits de micronutrientes também têm sido descritos na população de indivíduos com DII, sendo variáveis conforme a localização e extensão acometidas, a atividade da doença, o perfil alimentar do paciente, a existência ou não de suporte nutricional e a terapia medicamentosa em uso. Comumente são relatadas depleções de ferro, cálcio, selênio, zinco, magnésio e vitaminas A, K, ácido fólico e B12 (quadro 2) (ANDERSEN; OLSEN; CARBONNEL, 2012; HALMOS; GIBSON, 2015; SCALDAFERRI et al., 2017).

Quadro 2. Deficiências de micronutrientes na DII e fatores associados.

| **Micronutrientes** | **Principais fatores causais** | **Principais sintomas de deficiência** |
|---|---|---|
| Ferro | Perda de sangue crônica<br>Metabolismo do ferro prejudicado<br>Ingestão alimentar inadequada | Anemia, fadiga, distúrbios do sono,<br>Síndrome das pernas inquietas,<br>Déficit de atenção, descontentamento, agitação,<br>Infertilidade feminina |
| Cálcio | Ingestão alimentar inadequada<br>Diminuição intestinal / renal ??<br>Má Absorção | Diminuição da densidade óssea,<br>hiperparatireoidismo, hipertensão e espasmo muscular |
| Selênio | Não totalmente compreendido | Cardiomiopatia e degeneração da cartilagem |
| Zinco | Má absorção | Má cicatrização de feridas |

| | | |
|---|---|---|
| | Diarreia crônica | |
| Magnésio | Diarreia crônica<br>Ingestão alimentar inadequada | Fadiga |
| Vitamina B9 | Ingestão alimentar inadequada<br>Má absorção<br>Medicamentos (MTX) | Anemia megaloblástica, aumento modesto de risco de displasia colônica e hiper-homocisteinemia |
| Vitamina B12 | História de ressecção ileal / ileocolônica | Anemia megaloblástica e neuropatia periférica |
| Vitamina A | Ingestão alimentar inadequada<br>Má absorção | Má cicatrização de feridas, cegueira noturna e xeroftalmia |
| Vitamina K | Ingestão alimentar inadequada<br>Má absorção<br>Uso de antibióticos | Metabolismo ósseo anormal |

Fonte: adaptada de SCALDAFERRI et al. (2017).

A terapia nutricional é de extrema importância para o bom prognóstico da DII, pois contribui para que os pacientes tenham apropriada recuperação e mantenham a saúde, apresentando relação com a gravidade da doença e desfechos sobre o aspecto imunológico (SANTOS et al., 2015). É necessário, no entanto, que seja adequada às diferentes fases da doença a fim de possibilitar redução de chances de cirurgias e minimizar complicações pós-operatórias (FLORA; DICHI, 2006; HALMOS; GIBSON, 2015).

A recomendação energética para pacientes com DC ou RCU não é diferente daquela proposta para indivíduos adultos saudáveis (25 a 30 kcal/kg de peso). Ressalta-se, no entanto, a escassez de estudos bem delineados que avaliem o gasto energético na DII (ESPEN, 2006; SANTOS et al., 2015; ESPEN, 2020). Considerando as necessidades individuais relativas às taxas de renovação proteica bem como a reduzida absorção no período ativo da doença ou em razão do efeito do tratamento medicamentoso, a recomendação diária para ingestão de proteínas é mais elevada na fase ativa (1,2 a 1,5 g/kg, pacientes adultos). Nos períodos de remissão da doença, a recomendação alcança 1 g/kg/dia. Deve-se atentar, ainda, para a qualidade da proteína ingerida, uma vez que o consumo aumentado de proteína animal pode produzir desfechos negativos sobre o controle da DII (OWCZAREK et al., 2016; ESPEN, 2020).

No caso da distribuição percentual de lipídios, apesar das limitadas informações, sugere-se orientar, na fase ativa da doença, consumo menor do que 20% das calorias totais diárias, enquanto na fase remissiva, consumo moderado de gordura. Destaca-se, mais uma vez, a importância da qualidade das fontes dietéticas deste macronutriente, uma vez que o excesso de colesterol, ácidos graxos *trans* e elevadas concentrações de n6 estão associados ao aumento do risco da doença quando comparados à dieta adequada em ácidos graxos n3. Quanto à oferta de carboidratos, recomenda-se dieta normoglicídica. Adicionalmente, é necessário atentar para o cuidado nas escolhas alimentares, principalmente, evitando-se elevado consumo de açúcar simples devido ao seu impacto negativo sobre a gravidade da doença (DIESTEL; DOS SANTOS; ROMI, 2012; SANTOS et al., 2015; OWCZAREK et al., 2016; WĘDRYCHOWICZ; ZAJĄC; TOMASIK, 2016).

A ingestão de fibras também deve ser ajustada à atividade de doença, bem como ao seu fenótipo clínico. Desta forma, na fase ativa, e em pacientes com fenótipo estenosante, ficam restritas as fibras insolúveis e a dieta precisa apresentar baixo teor de resíduos. Durante a fase remissiva, entretanto, esse tipo de fibra deve ser reintroduzido, de forma gradativa e de acordo com a tolerância do paciente (BERNSTEIN et al., 2010; DIESTEL; DOS SANTOS; ROMI, 2012; TOMASELLO et al., 2015; ESPEN, 2020). No caso das fibras solúveis não há indicação de restrições, ao contrário, estudos evidenciam que seu consumo previne a DII, além de destacarem seu efeito na remissão da doença. Indica-se que o consumo total de fibras deve alcançar valores próximos a 25 g/dia, como recomentado pela FAO/WHO (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; AMRE et al., 2007; ANANTHAKRISHNAN et al., 2013; RIZZELLO et al., 2019).

A alimentação via oral deve ser sempre priorizada, especialmente quando a ingestão energético-proteica for capaz de suprir as necessidades do paciente, devendo ser a mais liberal possível, nos períodos de remissão da DII e, quando na atividade, respeitar as individualidades no que diz respeito a supressão de alimentos considerados capazes de produzir mal estar. Neste caso, a dieta de exclusão é aquela que consiste em identificar e excluir alimentos que afetam a atividade da doença ou exacerbam os sintomas, promovendo menos surtos de ativação que a dieta normal (FLORA; DICHI, 2006).

Quando a alimentação oral não é suficiente, a nutrição enteral deve ser considerada como terapia de suporte, seja na atividade, no pré-operatório ou na remissão. Nestas circunstâncias, essa terapia tem sido apontada como capaz de induzir a remissão da DII,

reestabelecer a composição corporal, melhorar a cicatrização de lesões da mucosa e reduzir as concentrações de citocinas inflamatórias (SANTOS et al., 2015; ESPEN, 2020). Nutrição enteral exclusiva (NEE) tem sido considerada terapia de primeira linha para DC pediátrica em várias partes do mundo, porém não para RCU, assim como também não é para pacientes adultos. A NEE prevê a administração de fórmulas que fornecem 100% das necessidades nutricionais e a exclusão de alimentos por seis a oito semanas (GREEN et al., 2019). Pacientes adultos apresentam dificuldade de sustentar a NEE, sendo restrita aos casos em que o uso de agentes esteroides ou biológicos são ativamente contraindicados ou sua utilização visa manejo terapêutico, principalmente nos casos de DC aguda (ESPEN, 2020).

Nutrição via parenteral somente deve ser administrada mediante contraindicação ou intolerância à alimentação oral e enteral, sobretudo nos pacientes que apresentam características de desnutrição grave, nos casos de fase inflamatória aguda (obstrução, megacólon tóxico, fístulas ativas), em pré-operatório e para aqueles que realizaram ressecções extensas do intestino. Nestes casos, a nutrição parenteral permite a oferta de energia, eletrólitos, microelementos (não entendi o que quis dizer com esse termo grifado em verde), vitaminas e fluidos necessários para recuperação do paciente (WĘDRYCHOWICZ; ZAJĄC; TOMASIK, 2016; ESPEN, 2020).

### 2.2. Perfil estrutural e metabólico dos ácidos graxos

Ácidos graxos (AG) constituem estruturas hidrofóbicas envolvidas em diferentes funções incluindo, compor a estrutura das membranas celulares, produção de energia, precursores de moléculas sinalizadoras, reguladores de respostas celulares, entre outras (MARTIN et al., 2006; CALDER, 2012). São constituídos por cadeia carbônica que diferenciam por seu comprimento, grau de saturação bem como configuração espacial e posição das duplas ligações (PERINI et al., 2010; SAINI; KEUM, 2018).

Considerado o comprimento da cadeia carbonada, os AG são categorizados como de cadeia curta, quando apresentam menos de oito átomos de carbono na sua estrutura; de cadeia média, entre oito e doze átomos de carbono e de cadeia longa, quando dispõem de mais de doze átomos de carbono. Quanto ao grau de saturação, são classificados como ácidos graxos saturados (AGS), quando não possuem dupla ligação; ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), aqueles que possuem somente uma dupla ligação e ácidos graxos poli-insaturados (AGPI),

quando apresentam duas ou mais duplas ligações, conforme exemplificado no quadro 3 (GUSCHINA; HARWOOD, 2006; WANG; HU, 2017; SAINI; KEUM, 2018).

Quadro 3. Caracterização de ácidos graxos de acordo com o comprimento da cadeia e grau de saturação.

| **Denominação** | **Tipo** | **Nº de átomos de carbono** | **Nº de duplas ligações** | **Símbolo** |
|---|---|---|---|---|
| Ácido palmítico | Saturado | 16 | 0 | 16:0 |
| Ácido esteárico | Saturado | 18 | 0 | 18:0 |
| Ácido oleico | Monoinsaturado | 18 | 1 | 18:1n9 |
| ALA | Poli-insaturado ω3 | 18 | 3 | 18:3n3 |
| EPA | Poli-insaturado ω3 | 20 | 5 | 20:5n3 |
| DPA n3 | Poli-insaturado ω3 | 22 | 5 | 22:5n3 |
| DHA | Poli-insaturado ω3 | 22 | 6 | 22:6n3 |
| AL | Poli-insaturado ω6 | 18 | 2 | 18:2n6 |
| DPA n6 | Poli-insaturado ω6 | 22 | 5 | 22:5n6 |
| AA | Poli-insaturado ω6 | 20 | 4 | 20:4n6 |

**Legenda**: ALA: ácido alfa linolênico; EPA: ácido eicosapentaenoico; DPA: ácido docosapentanoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AL: ácido linoleico; AA: ácido araquidônico; ω6: ômega 6; ω3: ômega 3.

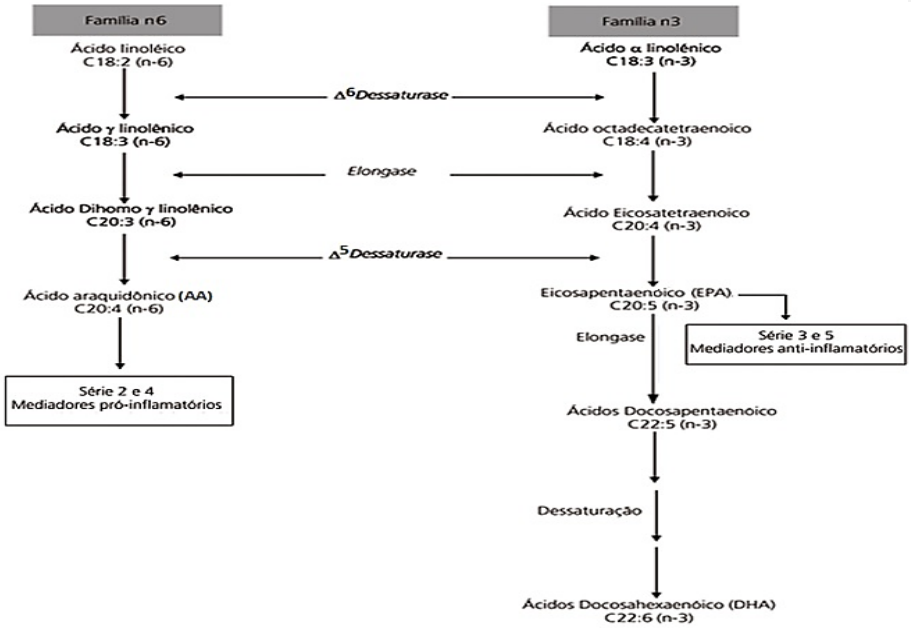
Fonte: adaptada de BAZINET e LAYÉ (2014).

Os compostos insaturados ainda podem ser caracterizados quanto a configuração espacial da sua dupla ligação. Neste sentido, são designados como cis, quando os átomos de hidrogênio da dupla ligação se encontram na mesma direção da cadeia carbônica, e *trans*, quando estes átomos se localizam em lados opostos em relação à cadeia de carbono (WANG; PROCTOR, 2013; ARBEX et al., 2015).

Adicionalmente, para os AGPI considera-se a disposição das insaturações, computadas de acordo com a posição da primeira dupla ligação, a partir do grupamento metil terminal do AG, designada pela letra “n” ou pelo símbolo “ω” (ômega). Assim, AGPI n3 e AGPI n6 apresentam suas primeiras duplas ligações no terceiro e sexto átomos de carbono, a partir de

seus grupamentos metil terminal, respectivamente (CONNOR, 2000; INNIS, 2003, GUSCHINA; HARWOOD, 2006; MARTIN et al., 2006).

Os ácidos graxos poli-insaturados das séries n-6 e n-3 constituem as duas famílias de compostos derivados dos ácidos graxos essenciais linoleico (AL) e alfa-linolênico (ALA), respectivamente. É necessária a ingestão de alimentos que contenham AL e ALA uma vez que o organismo humano não é capaz de sintetizar esses lipídios por meio da lipogênese de novo, dada a ausência das enzimas Δ-15 e Δ-12 dessaturases. Tanto AL quanto ALA podem ser dessaturados e alongados, por meio da ação de outras dessaturases (Δ-5 e Δ-6) e elongases, expressas no retículo endoplasmático de vários tecidos, formando AG mais insaturados e de cadeia mais longa, denominados AGPICL. Ácido linoleico é convertido em AA, enquanto o ácido alfa-linolênico em EPA e DHA (figura 7) (ANDRADE; CARMO, 2006; MERCALI, 2013; ARBEX et al., 2015; SIMOPOULOS; DINICOLANTONIO, 2016; SAINI; KEUM, 2018).




**Legenda**: n6: ômega 6; n3: ômega 3; Δ6: enzima dessaturase delta 6; Δ5: enzima dessaturase delta 5.

Figura 7. Representação esquemática das etapas de dessaturação e elongação dos ácidos graxos das famílias (séries) n6 e n3.
Fonte: adaptada de GARÓFOLO; PETRILLI (2006).

Durante as etapas de dessaturação e elongação ocorre competição entre AL e ALA, e seus respectivos metabólitos derivados, especialmente pelos sítios de ligação das dessaturases, consideradas, portanto, etapas limitantes nos processos de produção dos AGPICL. Assim, ocorre metabolização, preferencial, da família de AG que se apresenta em maior proporção, razão pela qual o excesso de AGPI n6 na dieta, em relação aos AGPI n3, pode favorecer a síntese de AGPICL n6, implicados na produção de mediadores inflamatórios mais potentes, quando comparados aos derivados dos AGPICL n3 (PAWLOSKY et al., 2003; PERINI et al., 2010; COSTEA et al., 2014).

As fontes dos AGPI são mundialmente encontradas nos óleos extraídos das sementes de plantas oleaginosas, constituindo as principais fontes dos AGPI n6, principalmente soja, milho e girassol. Quanto aos AGPI n-3, são encontrados nos óleos vegetais oriundos da linhaça, da chia e da canola, fitoplanctons e zooplanctons, bem como nas gorduras de animais marinhos, particularmente peixes de águas frias e profundas (cavala, sardinha, salmão, truta), incluindo, nestes casos, DHA e EPA pré-formados (CALDER, 2012; CECCONELLO; MARQUES, 2014; SAINI; KEUM, 2018). No Brasil, também encontramos AGPI n-3 em peixes como robalo, pirarucu, pescadinha, namorado, filhote, cherne e badejo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Nos últimos anos tem sido observada marcante mudança no padrão alimentar da população ocidental. Diferentes avanços tecnológicos, principalmente sobre a agroindústria da soja e do milho, permitiram produção em larga escala de grãos com elevados teores de AG n6, inclusive influenciando a alimentação de animais criados para consumo humano, cujas rações baseadas nesses grãos, substituiu o pastejo (ANDRADE; CARMO, 2006; SIMOPOULOS; DINICOLANTONIO, 2016). Adicionalmente, o consumo dos óleos extraídos das sementes destes grãos tem alcançado grandes proporções da dieta ocidental, enquanto a ingestão de fontes de AG n3 não vem acompanhando este aumento, resultando em regimes alimentares que apresentam razões n6/n3 que variam entre 10:1 e 20:1, podendo atingir 50:1 em algumas regiões. Nestas circunstâncias, diferente do esperado quando os valores variam entre 1:1 e 4:1, as enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturases são, por competição, direcionadas para a síntese de AGPICL da série n6, resultando em maior quantidade de lipídios desta família do que AGPICL n3 (ANDRADE; CARMO, 2006; VANCASSEL et al., 2007; COSTEA et al., 2014; SIMOPOULOS, 2016; HUSSEY; LINDLEY; MASTANA, 2017).

Este processo favorece a incorporação dos derivados de cadeia longa n6 às membranas celulares. Considerando o maior conteúdo de AA nas membranas celulares, prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos das séries 2 e 4, potentes mediadores inflamatórios, podem ter sua produção ativada, em detrimento da síntese dos eicosanoides das séries 3 e 5, mediadores de menor atividade inflamatória, derivados do EPA e DHA (SILVA; KORZENIK, 2014; SCAIOLI; LIVERANI; BELLUZZI, 2017). Assim, nas doenças inflamatórias, como no caso da DII, a intensidade das respostas inflamatórias pode estar relacionada a quantidade e o tipo do AG precursor destes mediadores, presente na membrana das células (COSTEA et al., 2014).

Cabe ressaltar, entretanto, a importância dos genes FADS1 e FADS2, responsáveis por codificar as enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturases, respectivamente, estando, portanto, também estreitamente relacionados às concentrações dos AGPICL (LATTKA et al., 2010a;b; LATTKA et al., 2012). Alterações na expressão assim como na atividade destas enzimas podem interferir na modulação do conteúdo celular de AGPICL e refletir diretamente em diferentes processos biológicos, como transporte de membrana e produção de mediadores inflamatórios (GLASER; HEINRICHB; KOLETZKO, 2010; SILVA; KORZENIK, 2014; RALSTON et al., 2015; PAN et al., 2017).

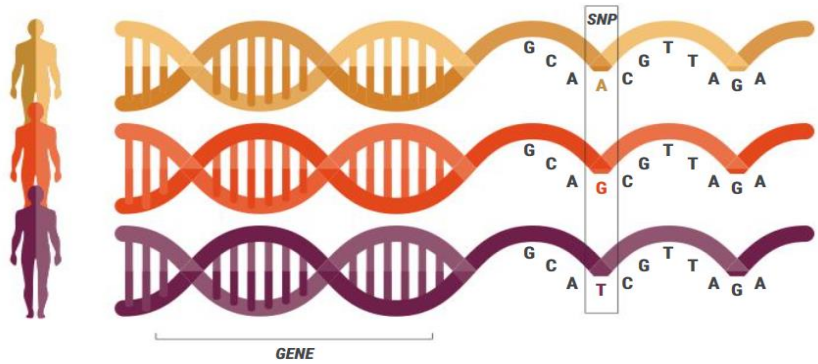
### 2.3. Genômica nutricional

Genômica nutricional é a ciência que estuda interações entre o genoma e a nutrição, sob a perspectiva da saúde e das doenças. Abrange a nutrigenômica, que visa identificar os efeitos dos nutrientes na expressão e função gênica, e a nutrigenética, relacionada aos efeitos das variações genéticas em resposta aos nutrientes ou às práticas alimentares (DAUNCEY; ANGELIS, 2007; FOURNIER; POULAIN; JACOB, 2019). Neste contexto, extensa produção científica tem sido disponibilizada apontando associação entre polimorfismos gênicos e o risco do desenvolvimento de diferentes doenças (EL-SOHEMY, 2007; SIMOPOULOS, 2010; BURGHARDT et al., 2013; YANG et al., 2015; SUBLETTE et al.; TIAN et al., 2016; MANSOURI et al.; MUZSIK et al., 2018).

Polimorfismo genético é definido como uma variação na sequência de DNA que ocorre em uma população com frequência igual ou superior a 1% (KARKI et al., 2015). São conhecidas distintas categorias de polimorfismos, incluindo, “polimorfismo de deleção”, caracterizado pela ausência de uma ou mais bases nitrogenadas (Adenina, Citosina, Timina e Guanina); “polimorfismo de inserção”, quando há adição de uma ou mais bases nitrogenadas e,

ainda, “polimorfismo de substituição”, nos casos em que ocorre troca ou substituição de uma ou mais bases nitrogenadas (MOTT; MOHR, 2015).

Os polimorfismos de substituição de um único nucleotídeo, denominados polimorfismos de nucleotídeo único (SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*), são os mais prevalentes (Figura 8). Os SNP podem ser tipificados considerando dois processos. Considera-se SNP de transição, quando ocorre troca de uma base purina por outra purina (A ↔ G) ou de uma base pirimidina por outra pirimidina (C ↔ T). É denominado SNP do tipo transversão, quando há troca de uma base purina por uma pirimidina ou vice-versa (A/G ↔ C/T) (JUKES, 1987; GRAUR, 2003).




**Legenda**: SNP: polimorfismo de um único nucleotídeo; A: adenina; G: guanina; T: timina; C: citosina.

Figura 8. Representação esquemática do polimorfismo de um único nucleotídeo.
Fonte: Revista Genética mais Nutrição da Essential Pharma (2019).

A transição ou transversão das bases nitrogenadas, a depender de cada modificação genética, pode não remodelar o aminoácido a ser sintetizado, gerando uma mutação “silenciosa” e sem alterações funcionais aparentes. Por outro lado, pode desencadear transfiguração na estrutura, função e/ou eficiência da molécula e refletir em inúmeras mudanças em processos fisiológicos (CONTI; MORENO; ONG; 2010; SILVA et al., 2019).

Os polimorfismos de nucleotídeo único ocorrem em uma frequência de aproximadamente 1 a cada 300 nucleotídeos e para caracterizá-los como associados a doenças específicas, os GWAS analisam e sistematizam informações que se baseiam na comparação entre grupos distintos, geralmente entre pacientes com uma doença específica e indivíduos saudáveis, considerados como controles. Quando as diferenças relativas aos SNP entre os grupos investigados alcançam valor $p < 5x10^{-8}$, considera-se a região no genoma que abrange

esse polimorfismo como 'locus de risco' e, por consequência, firmemente associado a doença. Dessa forma, os GWAS permitem relacionar os SNP com cada enfermidade, como no caso de doenças inflamatórias complexas, a exemplo da DII (VENEMA et al., 2016).

De acordo com Karki et al. (2015), o SNP é considerado o polimorfismo mais comum devido à sua frequência nas bases do genoma humano. É encontrado geralmente em regiões que cercam os genes codificadores de proteínas e, também, em éxons, íntrons ou em áreas intergênicas.

A técnica da reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction, PCR), convencional ou em tempo real, permite identificação de SNP. O método convencional constitui procedimento mais demorado, de padronização mais difícil e apresenta baixa sensibilidade. Os recentes estudos com enfoque em SNP têm priorizado o uso da técnica em tempo real, por exibir maior sensibilidade, rapidez e minimizar o risco de contaminação por brometo. [1] RECOMENDA TIRAR ESSE PARÁGRAFO.

### 2.3.1. Polimorfismo do gene FADS

Os genes FADS1 e FADS2, localizados no braço longo do cromossomo 11 (11q12-q13), são considerados altamente polimórficos, devido a presença de mais de quatro mil variantes genéticas. Principalmente atreladas a SNP, estas variantes se associam a cerca de 217 alterações relacionadas a conformidades proteicas das estruturas das enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturases **(**LATTKA et al., 2010; MINIHANE, 2016). Além dos FADS 1 e 2, também é reconhecido o tipo 3, cuja importância metabólica permanece sob investigação (ZHANG; KOTHAPALLI; BRENNA, 2016).

A expressão das enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturases, envolvidas na síntese de AGPICL, ocorre principalmente no fígado e em menor proporção no cérebro, coração e pulmão. Assim, a presença de alguma alteração nos genes FADS1 e FADS2 pode repercutir no perfil tecidual de AG (RALSTON et al., 2015). Neste contexto, tem sido evidenciado SNP nesses genes, capazes de alterar tanto a expressão quanto a atividade dessas dessaturases, comprometendo, a concentração de AGPICL no plasma, nas membranas dos eritrócitos e no tecido adiposo (LATTKA et al., 2010[a]; MERINO et al., 2011; HORIGUCHI et al., 2016).

[1]Life Technologies. Real time PCR handbook. Disponível em: < https://www.thermofisher.com/br/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/qpcr-education/real-time-pcr-handbook.html > Acesso em: 27 Maio. 2019

No estudo realizado por Lemaitre et al. (2011) foi possível verificar variantes dos genes FADS1 e FADS2, tendo sido identificadas concentrações elevadas de ALA e reduzidas de EPA e DHA, atribuídas, a provável desregulação na conversão desses metabólitos em diferentes etnias como europeia, africana, chinesa e hispânica. Ameur et al (2012) também analisaram a frequência de SNP nos genes FADS, principalmente de carreadores do alelo secundário, evidenciando ocorrência de 97% entre hispânicos e norte-americanos; 20 a 25% em populações europeias e asiáticas e aproximadamente 1% em descendentes africanos.

Devido a complexa interação entre os polimorfismos nos genes FADS e as concentrações de AGPICL nos diversos compartimentos orgânicos, se faz necessário investigar quais haplótipos estão associados nesse contexto. Adicionalmente, o tipo de dieta consumida pelo indivíduo também pode interferir na regulação da expressão destes genes, diferindo entre carreadores de alelo primário e secundário, influenciando o direcionamento da biossíntese dos metabólitos com maior ou menor potencial inflamatório. Somados, estes fatores se relacionam ao risco de um indivíduo desenvolver doenças metabólicas e crônicas (SIMOPOULOS, 2010; MATHIAS; PANI; CHILTON, 2014; RALSTON et al., 2015; HORIGUCHI et al., 2016).

### 2.3.2. Polimorfismo do gene FADS e DII

Alguns GWAS têm descrito interações entre DII e SNP dos genes FADS. Apesar do apontamento ser recente, as associações verificadas se mostram significativas (SCAIOLI; LIVERANI; BELLUZZI, 2017; JEZERNIKA; POTOČNIKA, 2018; IZADI, 2018). No estudo de Costea et al. (2014) foram investigados vários SNP, principalmente dos FADS, em 182 casos de DC e 250 controles, em clínicas pediátricas no Canadá. Foram identificados dez tipos de polimorfismos relacionados ao referido gene, incluindo, rs11230815, rs17831757, rs968567, rs174579, rs174627, rs174577, rs174601, rs174602, rs498793, rs174547 e rs174575. (aqui vc apresentou 11, não entendi? ? ?)

Ananthakrishnan et al. (2017), em estudo conduzido nos Estados Unidos da América, avaliaram pacientes do sexo feminino, incluindo 101 com DC, 139 com RCU e 495 controles. Os autores encontraram, para o gene FADS, os polimorfismos rs174561, rs174556, rs3834458 e rs174575. Outra investigação, realizada na Eslovênia por Jezernik e Potočnika (2018), resultou na identificação de associação significativa dos SNP rs174547, rs1535 e rs4246215 com 77 indivíduos adultos com DC, comparados aos 55 saudáveis (foi o que entendi).

Adicionalmente, Izadi (2018) analisou GWAS relacionados à DC apontando resultados significativos para os SNP rs102275 e rs4246215 dos genes FADS.

Considerados estes achados, é possível supor existência de relação entre alguns polimorfismos FADS e DII, ainda que, os resultados não apresentem um padrão característico de associação.

### 2.4. Perfil inflamatório sobre os aspectos nutricional, AGPICL, polimorfismo e DII

**Sugiro fortemente excluir essa subseção pois trata de questões já exploradas nas subseções anteriores. Trata-se, basicamente, de uma justificativa do seu trabalho. Vc poderia, então, avaliar se poderia aproveitar algum trecho para complementar-melhorar a próxima seção.**

A inflamação é um processo característico de inúmeras doenças por onde se tem a cuja inerente produção de estímulos pró-inflamatórios resulta em descontrole da homeostase orgânica, refletindo em desfechos negativos e impactando na qualidade de vida do indivíduo. Esse cenário, entretanto, também pode ser influenciado por mediadores que atuam de forma antagonista a esse perfil inflamatório, possibilitando melhora da saúde (WEYLANDT et al., 2012).

Pacientes com DII apresentam risco de comprometimento do estado nutricional em razão de alterações características da doença que resultam em prejuízos na absorção de nutrientes e/ou necessidades nutricionais diferenciadas. Esse quadro frequentemente está associado à elevada ingestão energética assim como de sacarose, carne vermelha e alimentos ultraprocessados e à redução do consumo de frutas e verduras e, ainda ao aumento da razão n6/n3 da dieta (ALEKSANDROVA; ROMERO-MOSQUERA; HERNANDEZ, 2017; SPOOREN et al., 2019; PIECZYŃSKA et al., 2019).

Reconhece-se, outrossim, que os AGPICL das séries n6 e n3 e seus eicosanoides derivados desempenham papel crucial no processo inflamatório, de modo que o padrão alimentar, especialmente relacionado a ingestão dos precursores destes AG, pode influenciar a fisiopatologia da DII. Ademais, a disponibilidade das enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturases, proporcionando síntese endógena destes AGPICL, também representa condição essencial envolvida nestes processos. Neste contexto, é de interesse clínico a identificação dos possíveis SNP nos genes FADS1 e FADS2 que se associem à DII, em razão de resultarem em

comprometimento da produção de AGPICL (SIMOPOULOS, 2010; MARION-LETELLIER; SAVOYE, GHOSH, 2015; RALSTON et al., 2015; BARMAN et al., 2015; MINIHANE, 2016; JEZERNIK; POTOČNIKA, 2018).

## 3. JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento mundial da incidência de DII, principalmente em países em desenvolvimento, coincidente a mudanças dos hábitos alimentares das populações, associadas ao padrão dietético ocidentalizado. Adicionalmente, o papel da dieta no tratamento da DII, vem assumindo lugar de destaque no prognóstico da doença, com foco na necessidade de adequação energético-proteica, tratamento de carências nutricionais e controle da inflamação.

A literatura salienta que consumo mais elevado de AGPI n6 e/ou mais reduzido de AGPI n3 aumenta a razão AGPI n6/n3, situação associada a maior produção endógena de metabólitos com potencial inflamatório mais intenso, predispondo a desfechos negativos sobre o perfil inflamatório intestinal já existente em pacientes com DII. Adicionalmente à inadequação dietética, o fator genético também configura como importante elemento na patogênese e curso clínico da doença, uma vez que estudos de associação genômica ampla têm evidenciado vários polimorfismos com potencial de intervir em sua fisiopatologia.

Neste sentido, tem sido investigada a associação de polimorfismos nos genes codificadores das dessaturases (FADS) com a DII. Dentre os diferentes polimorfismos FADS já avaliados, o SNP rs174575 foi associado à DII em populações do Canadá e Estados Unidos. No entanto, não identificamos na literatura científica pesquisas nacionais que tenham investigado polimorfismos no gene FADS2 em pacientes com DII.

Mediante o potencial impacto da inadequação dietética sobre o processo inflamatório na DII e o fato da suscetibilidade genética à doença poder ser potencializada pela dieta, cabe investigar o consumo alimentar de indivíduos com DII, considerando macro e micronutrientes e a razão n6/n3, além de avaliar a associação do polimorfismo rs174575 do gene FADS2 com aspectos clínicos, antropométricos e dietéticos, objetivando contribuir com estratégias nutricionais que favoreçam melhor prognóstico.

## 4. OBJETIVOS

Os objetivos da presente dissertação estão divididos e apresentados em dois trabalhos, da seguinte forma:

### 4.1. Artigo 1: Consumo alimentar e a razão n6/n3 dietéticos em pacientes com doença inflamatória intestinal.

#### 4.1.1 Objetivo geral

Avaliar a ingestão alimentar habitual de energia, macro e micronutrientes e a razão n6/n3 da dieta em indivíduos com DII (DC e RCU) em atividade e remissão e comparar com grupo controle.

#### 4.1.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os grupos DC, RCU e controle segundo os indicadores antropométricos, demográficos e clínicos;
- Analisar e comparar a ingestão de energia, macronutrientes, micronutrientes e fibras dentre os indivíduos com DC, em atividade e em remissão, e grupo controle;
- Avaliar e comparar a ingestão de energia, macronutrientes, micronutrientes e fibras dentre os indivíduos com RCU, em atividade e em remissão, e grupo controle.

### 4.2 Artigo 2: Variantes do gene FADS2 em indivíduos com doença inflamatória intestinal e sua relação com ingestão de lipídios: um estudo piloto

#### 4.2.1 Objetivo geral

Avaliar a frequência do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs174575 do gene FADS2 com aspectos clínicos, antropométricos e ingestão lipídica em uma subpopulação de indivíduos com DII e controle.

#### 4.2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os grupos DC, RCU e controle segundo os indicadores antropométricos, demográficos e clínicos;
- Caracterizar os grupos segundo aspectos antropométricos, demográficos e clínicos;
- Avaliar a distribuição dos genótipos CC, CG e GG do SNP rs174575 do gene FADS2;

- Avaliar a associação entre polimorfismos no gene FADS2 com variáveis clínicas, antropométricas e de ingestão lipídica.

## 5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 5.1 Considerações éticas

O presente estudo trata-se de um subprojeto derivado de um projeto maior intitulado "Genômica nutricional aplicada à doença inflamatória intestinal: um estudo de polimorfismos nos genes FADS (*Fatty Acid Desaturase*) e sua relação com a dieta", cadastrado no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 12911919.6.0000.5257), com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) em 08 de Julho de 2019 (ANEXO A). Toda metodologia proposta e realizada nessa pesquisa foi planejada respeitando os aspectos éticos, inclusive os princípios de beneficência e não maleficência previstos na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2017).

### 5.2 População e desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ, localizado na cidade do Rio de Janeiro, com voluntários acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia, com diagnóstico confirmado de DII ou no ambulatório de Clínica Médica, constituindo o grupo controle.

A captação dos voluntários ocorreu de forma contínua, entre julho de 2019 a março de 2020, caracterizando amostra por conveniência. Após esclarecimentos dos objetivos e procedimentos do estudo, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXOS B e C), formalizando a autorização para participação no estudo..

### 5.3 Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis participantes com idade entre 20 e 65 anos, de ambos os sexos. Para aqueles com DII, foram selecionados os que tinham diagnóstico prévio de pelo menos seis meses, com base no aspecto clínico, radiológico, endoscópico e histológico, estabelecidos internacionalmente (SANDS, 2004) e para o grupo controle, apenas indivíduos que não apresentavam DII, não possuíam familiares de 1º grau com DII e qualquer sintomatologia que se assemelhasse as manifestações típicas da DII.

Não foram elegíveis para os grupos DII e controle, indivíduos que apresentavam: ressecção do íleo terminal, colite infecciosa, infecções intestinais, outras doenças intestinais imunomediadas, neoplasias, bariátricos, gestantes e lactantes, megacólon tóxico, hospitalização atual, paciente com HIV (vírus da imunodeficiência humana), etilistas crônicos (ingestão de etanol superior a 20 g/dia para mulheres e 40 g/dia para homens), uso de anti-inflamatórios e suplementação de AG antes da inclusão no estudo e pacientes incapazes de fornecer o consentimento informado (ELIA et al., 2007; VALÉRIO, 2014; ANDRIOLLI et al., 2017).

### 5.4 Obtenção de informações sociodemográficas e clínicas

As informações relativas à caracterização da população do estudo foram obtidas por meio de entrevista estruturada e consulta aos prontuários por profissionais treinados. Nos grupos com DII foram avaliados aspectos clínico-demográficos, incluindo, sexo, idade, idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença, presença de doenças autoimunes, tratamentos medicamentosos e cirúrgicos relacionados com a doença e histórico de tabagismo (ANEXO D). Para o grupo controle foram utilizados os mesmos critérios dos casos, com exceção aos parâmetros para diagnóstico de DII.

A localização da DII foi analisada utilizando-se a Classificação de Montreal (SILVERBERG et al., 2005), de modo que a DC foi categorizada em função das regiões comprometidas, incluindo, TGI superior, ileal, colônica ou ileocolônica, podendo estar associados ou não à doença perianal. Adicionalmente, DC foi estratificada em doença inflamatória, estenosante e penetrante. Para classificação da RCU foi incluído proctite, proctossigmoidite, colite esquerda e pancolite.

Para categorização do grau de atividade da doença, por ocasião da captação dos voluntários, foi utilizado para DC o índice de atividade de doença de Harvey-Bradshaw (HARVEY; BRADSHAW, 1980) e para RCU, o índice de Mayo parcial (SCHROEDER; TREMAINE; ILSTRUP, 1987) (ANEXO E). Assim, os grupos DC e RCU foram alocados em dois subgrupos: remissão, constituído por aqueles estáveis quanto ao controle da doença, e atividade, composto por indivíduos com atividade leve, moderada ou grave da doença.

### 5.5 Avaliação antropométrica

Na avaliação antropométrica foram considerados os seguintes parâmetros:

- **Peso:** obtido com o paciente descalço, vestindo roupas leves e de pé, mantendo a massa corporal proporcionalmente distribuída entre os pés (LOHMAN; ROCHE;

MARTORELL, 1988). A medida foi tomada em balança da marca Welmy®, modelo R-110, tipo plataforma antropométrica manual, com precisão de 100 g e capacidade de 150 kg.

- **Estatura**: a medida foi realizada em estadiômetro de haste móvel acoplado à balança da marca Welmy® (mesma utilizada para a medida da massa corporal), com o paciente de pé, posicionado descalço em superfície plana e em ângulo reto. A massa corporal precisava estar igualmente distribuída entre os pés, braços relaxados rentes ao corpo, calcanhares unidos, tocando a haste vertical do estadiômetro e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988). O indivíduo foi orientado a inspirar profundamente, enquanto o cursor horizontal do estadiômetro era rebaixado até o ponto mais alto da sua cabeça.
- **Índice de massa corporal (IMC)**: calculado com base na razão entre a massa corporal e o quadrado da estatura do paciente (peso/estatura$^2$), cujos valores obtidos foram classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998) para adultos e idosos.
- **Perímetro da cintura**: medida realizada com auxílio de uma fita métrica inextensível e inelástica da marca Sanny®, com comprimento de 150 cm e precisão de 0,1cm. O voluntário se posicionava de pé, com o abdômen relaxado, braços distendidos ao longo do corpo, pés unidos e com a massa corporal distribuída entre ambas as pernas. A fita era posicionada horizontalmente no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca. Os valores associados à elevação de risco para complicações metabólicas foram categorizados a partir de 94 cm para homens e 80 cm para mulheres, considerando risco aumentado, e a partir de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, relacionado ao risco muito aumentado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

### 5.6 Avaliação do consumo alimentar

Informações destinadas a avaliação da ingestão alimentar foram obtidas mediante a aplicação de três recordatórios de 24 horas (R24h), referentes a dois dias típicos e um dia atípico de alimentação dos voluntários. O primeiro R24h foi presencial, por ocasião da inserção do voluntário no projeto, e o segundo e o terceiro por contato telefônico, com intervalo de 10 dias entre os recordatórios (POSNER et al., 1982; BEATON et al., 1983).

Foi utilizado o álbum fotográfico *Globodiet* Brasil, instrumento validado destinado a auxiliar na coleta de informações relativas ao consumo alimentar, permitindo definição de medidas mais padronizadas, minimizando o viés de memória durante a realização do recordatório de 24h (CRISPIM et al., 2017; FERREIRA; CRISPIM; SILVA, 2019).

As informações coletadas foram analisadas por meio do programa Dietbox® versão 3090, após inserção dos alimentos ou preparações discriminados nos recordatórios, cujas composições centesimais foram definidas de acordo com dados provenientes da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011), da tabela do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2008; 2009) e do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA - United States Department of Agriculture, 2015), respectivamente nessa ordem sobre maior utilização. Foram calculadas estimativas de ingestão referentes à energia, macronutrientes (proteína, carboidrato e lipídio), açúcar, fibras, colesterol, gorduras saturada, poli-insaturada, monoinsaturada e *trans* bem como para alguns micronutrientes (sódio, ferro, potássio, magnésio, cálcio, selênio, fosforo, zinco, vitaminas A, C, E e complexo B).

Para auxiliar na avaliação das informações do R24h, foi utilizado o *Multiple Source Method* aplicável para estimar o consumo alimentar usual, com base em abordagens de curto prazo, incorporando dados de variabilidade da ingestão de alimentos. Esse método estatístico reduz o viés de medição e implica em maior confiabilidade, quando comparado à estimativa da ingestão (HARTTIG et al., 2011).

As análises relativas ao risco de inadequação nutricional, considerados os nutrientes investigados, foram assim, baseadas nas estimativas de consumo alimentar usual dos voluntários, sendo consideradas as recomendações mais recentes relativas a estes nutrientes, sendo analisadas da seguinte forma:

- **Energia**: Foi considerado adequado o consumo energético correspondente a 25 a 30 kcal/kg peso/dia para pacientes DII (ESPEN, 2004) e indivíduos do grupo controle (MARTINS; CARDOSO, 2000);
- **Distribuição percentual de macronutrientes**: Foram considerados valores de 55% a 75% de carboidrato, 10% a 15% de proteína e 15% a 30% de lipídio (FAO/WHO, 2003);
- **Proteínas em g/kg de peso corporal**: Para os voluntários com DII, os valores de referência foram baseados nas diretrizes da ESPEN (2020) que estabelecem quantitativo de 1 g/kg peso/dia para pacientes em remissão e 1,2 a 1,5 g/kg peso/dia

para aqueles com doença ativa. Para os indivíduos do grupo controle foi considerada a faixa de 0,8 a 1,2 g/kg/dia para ambos os sexos (DRI, 2005);

- **Qualidade do AG**: Foi considerada adequada a distribuição percentual de AGS menor que 10%, de AGMI menor que 15%, de AGPI totais entre 6% e 10%, de AGPI n6 entre 5% e 8%, de AGPI n3 entre 1% e 2% e de AGT até 1% (FAO/WHO, 2003); (para AGT o conceito não se refere a adequação)
- **Açúcar**: Consumo adequado menor que 10% do VET (FAO/WHO, 2003);
- **Fibras**: Consumo adequado maior que 25 g/dia (FAO/WHO, 2003);
- **Colesterol**: Consumo adequado menor que 300 mg/dia (FAO/WHO, 2003);
- **Micronutrientes**: Foram considerados adequados os valores referentes a *Estimated Average Requirements* (EAR), com exceção para sódio e potássio que não dispõe de valor de EAR, tendo sido utilizado valor referente à *Adequate Intake* (AI) (DRI 1998; 2000[a]; 2000[b]; 2011, 2019).

## 5.7 Avaliação genotípica do FADS

### 5.7.1 Extração do DNA

Esta etapa foi realizada de acordo com o protocolo descrito por Aidar e Line, (2007). Nesse processo, foi coletada a saliva dos voluntários, sendo instruídos a realizar bochecho com solução contendo 5,0 mL de água destilada por 60 segundos, passando a língua na mucosa oral e nos dentes com o líquido na boca. Em seguida, as amostras foram armazenadas em tubo falcon de 15 mL, devidamente identificados e acondicionados em recipiente com gelo para transporte até o Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC)/UFRJ.

Após a obtenção das amostras foram adicionados 3 mL de solução TNE [17 mM Tris-HCL (pH 8,0), 50 mM NaCl, 7 mM EDTA] diluído em etanol 66%, em cada tubo, realizando cuidadosamente a mistura da solução e, em seguida, feito o processo de extração do DNA, realizada em duas etapas.

Na primeira etapa, as amostras foram submetidas a dois ciclos de lavagem (no primeiro com 1,0 mL de TNE e, no segundo, com 1,3 mL de solução de lise acrescida de 10,0 µL de proteinase K) e subsequente centrifugação (3.000 rpm por 10 minutos e 2.000 rpm por 5 minutos, respectivamente) para separação do pellet. Em seguida, cada amostra foi transferida para microtubos de 2,0 mL e incubada em banho-maria a 55ºC por 2 horas ininterruptas.

Terminado o banho-maria, foram adicionados 500 µL de solução contendo acetato de amônio (8M) e EDTA (1mM), para, assim, vorterxar e centrifugar à 17.000g por 10 minutos, enquanto dois novos microtubos de 2,0 mL eram identificados com siglas numéricas, para cada participante, destinados a separação das duplicatas. A amostra foi igualmente dividida em cada microtubo, acrescentados de 540 µL de isopropanol e gentilmente misturados até a próxima centrifugação à 17.000g por 5 minutos. Foram realizados mais dois ciclos de lavagem, mantendo o *pellet* e adicionados 2,0 mL de etanol 70%, sendo o primeiro seguido de secagem por um período de 10 minutos, enquanto o período de secagem após a segunda lavagem se estendia até o dia seguinte.

A segunda etapa da extração consistiu na ressuspensão do DNA em 200 µL de TE (solução tampão), manutenção dos tubos em banho-maria a 37ºC por 1 hora e posterior armazenamento em freezer -80 ºC, para subsequente genotipagem do DNA.

### 5.7.2 Genotipagem do DNA

Para genotipagem foi empregada a técnica da reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR), em tempo real, utilizando-se protocolo adaptado da Termofisher®, aplicando em cada reação 5 µL do MasterMix, 0,25 µL da Sonda TaqMan específica para o SNP rs174575 do gene FADS2, 2,75 µL de água MiliQ e 2 µL do DNA extraído previamente. Todas as reações foram realizadas em duplicata. As soluções foram individualmente dispostas em placas de 0,1 mL com seus poços previamente identificados e, posteriormente vedados, para inserção no equipamento Step One (Applied Biosystems ®), com rodagem de 50 ciclos, para identificação da presença de polimorfismos.

## 5.8 Análise estatística

A análise da normalidade das variáveis foi realizada por meio do teste de Shapiro Wilk. As **variáveis contínuas** foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico (percentis 25 e 75), conforme distribuição normal ou não-normal, respectivamente. A comparação das variáveis com distribuição normal entre os grupos DII foi realizada pelo teste T-Student e para os não-normal uso do teste Mann Whitney. No caso de comparação ente os grupos DII e controle foram utilizados os testes ANOVA One-Way e Kruskal Wallis para as variáveis de distribuição normal e não-normal, nesta ordem, seguidos

de teste post-hoc Bonferroni. As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%) e os valores comparados pelo teste Qui quadrado.

Para avaliação do polimorfismo do gene FADS foi empregado o teste de equilíbrio Hardy-Weinberg, considerado padrão ouro para verificação da homogeneidade dos genes FADS encontrados (NAMIPASHAKI et al., 2015), juntamente com uso do teste Qui-quadrado de Pearson para análise dos dados expressos por meio de variáveis qualitativas e uso do teste Mann Whitney para as quantitativas.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software STATA® versão 13.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA), e considerados estatisticamente significativos os resultados quando $p < 0,05$.

## 6. RESULTADOS

Os resultados da presente dissertação foram organizados no formato de manuscritos a serem submetidos às revistas indexadas.

**ARTIGO 1**

# CONSUMO ALIMENTAR E RAZÃO N6/N3 DIETÉTICA EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

**OBJETIVO:** Avaliar a ingestão alimentar habitual de energia, macro e micronutrientes e razão ácido graxo poli-insaturado (AGPI) n6/n3 dietética em indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII) em atividade e remissão e comparar com o grupo controle. **MÉTODOS:** Foram incluídos 141 participantes, sendo 50 com doença de Crohn (DC), 42 com retocolite ulcerativa (RCU) e 49 controles, com idade entre 20 e 65 anos, atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Foram obtidos dados clínicos, sociodemográficos, índice de massa corporal, perímetro da cintura, além de informações relativas ao consumo alimentar por meio de três recordatórios de 24 horas. A ingestão dietética foi analisada pelo programa Dietbox e estimada por meio do *Multiple Source Method* (MSM). As análises estatísticas foram realizadas no *software STATA*® versão 13.0, tendo sido empregados os testes T-Student, ANOVA One-Way, Kruskal Wallis para comparação das variáveis contínuas e Qui-quadrado para variáveis categóricas. Os resultados foram considerados significativos quando p<0,05. **RESULTADOS:** Observou-se maior frequência para o sexo feminino, com localização ileocolônica para DC e pancolite para RCU, com uso principalmente de terapia conjunta na DC e maior prevalência de excesso de peso nos grupos DII (NÃO FOI SIGNIFICATIVO). Quanto à ingestão alimentar foram evidenciados valores maiores e significativos em relação ao consumo de lipídios totais, ácidos graxos *trans* (AGT), monoinsaturados, AGPI n3 e AGPI n6 no grupo DC remissão quando comparado ao DC atividade, além de diferença estatística na ingestão dos micronutrientes sódio, cálcio e fósforo. A razão AGPI n6/n3 foi mais elevada no grupo DC atividade frente aos grupos DC remissão e controle. Já no caso da RCU, houve significância para maior consumo de AGT quando comparados aos grupos controle e DC atividade, respectivamente, além de menor ingestão de vitamina A em ambos os grupos RCU na comparação com o controle. De modo geral, considerados os diferentes referenciais de ingestão de nutrientes, os pacientes com DII apresentaram estimativas de ingestão mais reduzidas para potássio, cálcio, magnésio e vitaminas A, C, E e B9. **CONCLUSÃO:** A ingestão mais reduzida de micronutrientes somada ~~ao consumo elevado de AGT~~ (apesar da significância estatística os valores verificados não são prováveis de implicar em efeitos fisiológicos distintos, devendo ainda tb considerar as incertezas quanto aos dados apurados, frente a realidade atual da eliminação destes AG dos alimentos x tabelas de composição não atualizadas) a elevada razão AGPI n6/n3 pode contribuir negativamente para o estado nutricional e perfil inflamatório da doença, tornando-se necessária a adequação dietética para estabelecer condições mais favoráveis à melhora do quadro clínico dos pacientes com DII.

Palavras-chave: Doenças inflamatórias intestinais, consumo alimentar, dieta; razão AGPI n6/n3.

**FOOD CONSUMPTION AND THE DIETARY N6 / N3 PUFA RATIO IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE**

**OBJECTIVE:** To evaluate the adequacy of the usual food intake of energy, macro and micronutrients and the profile of the n6 / n3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) ratio in individuals with active and remission inflammatory bowel disease (IBD) and compare it with the control group. **METHODS**: 141 participants were selected, 50 with Crohn's disease (CD), 42 with ulcerative colitis (RCU) and 49 controls, aged between 20 and 65 years, attended at the Clementino Fraga Filho University Hospital. Clinical, sociodemographic data, body mass index, waist circumference were obtained, in addition to the collection of food consumption through three 24-hour recalls. Dietary intake was analyzed using the Dietbox program and estimated using the Multiple Source Method (MSM). Statistical analyzes were performed using the STATA® software version 13.0, using the T-Student, ANOVA One-Way, Kruskal Wallis tests to compare continuous variables and Chi-square for categorical variables. The results were considered significant when $p < 0.05$. **RESULTS**: A higher frequency was observed for females, with ileocolonic localization for CD and pancolitis for UC, with the use mainly of joint therapy in CD and a higher prevalence of excess weight in the IBD groups. Regarding food intake, higher and more significant values were observed in relation to the consumption of sugar, total lipids, trans fatty acids (TFA), monounsaturated, PUFA n3 and PUFA n6 in the DC remission group when compared to the DC activity, in addition to statistical difference in intake micronutrients sodium, calcium and phosphorus. The AGPI n6 / n3 ratio was higher in the DC activity group compared to the DC remission and control groups. In the case of UC, there was significance for greater consumption of sugar and AGT when compared to the control and DC activity groups, respectively, in addition to lower vitamin A intake in both UC groups in comparison with the control. In general, when analyzing from the perspective of nutritional recommendations, patients with IBD had low consumption of potassium, calcium, magnesium and vitamins A, C, E and B9. **CONCLUSION**: Inadequate micronutrient intake added to high consumption of AGT and disproportionate ratio of PUFA n6 / n3 can negatively contribute to the nutritional status and inflammatory profile of the disease, making it necessary to adapt the diet to improve the clinical condition of patients with IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, food consumption, diet; n6 / n3.

## 1. Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII), condição inflamatória crônica e idiopática do trato gastrointestinal (TGI), compreende principalmente a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), que cursam de forma imprevisível com períodos intermitentes de atividade e remissão [1,2]. Na DC as lesões alcançam qualquer extensão do TGI, em geral, com o comprometimento de todas as camadas do epitélio intestinal e na RCU, a inflamação apresenta-se de forma difusa e inespecífica nas regiões da mucosa e submucosa do cólon e reto [3].

A incidência e prevalência da DII são representativas principalmente na América do Norte, Europa e Oceania [4] e na América do Sul, como no caso do Brasil, o perfil epidemiológico ainda pode ser considerado baixo, entretanto, com incidência ascendente [4-12]. Quanto à predominância da DII, pode ser vista na população caucasiana, afrodescendente e asiática, acometendo ambos os sexos e faixas etárias de 20 e 40 anos, assim como a partir dos 55 anos [6,13].

Diferentes agentes têm sido apontados estar relacionados à etiopatogenia, ainda não completamente elucidada, da DII, incluindo fatores ambientais e genéticos, a microbiota intestinal e a resposta imune [14]. O padrão alimentar ocidental, associado à industrialização dos processos de produção de alimentos, é considerado fator ambiental cuja relação com a doença é significativa. Consumo excessivo de calorias, sacarose, carne vermelha, gordura animal e de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) da série n6 assim como ingestão reduzida de fibras e micronutrientes, destacam-se entre as principais características deste padrão de dieta com potencial para produzir efeitos relacionados ao agravo da DII [15-17].

Estudos têm evidenciado que a razão AGPI n6/n3 dietética pode estar associada à modulação de diferentes processos inflamatórios, incluindo inflamação intestinal. A respeito deste parâmetro dietético, são reconhecidos, no padrão alimentar ocidental, valores entre 10:1 e 20:1, podendo alcançar até 50:1. Esta situação pode estar relacionada à produção de mediadores com ação inflamatória mais potente, diferentemente do que é provável ocorrer quando essa razão se mantém entre 1:1 e 4:1 [20-24]. Isto porque, nas situações em que o conteúdo de AGPI n6 prevalece sobre o de AGPI n3, em proporções significativas, nos processos de dessaturação e elongação destas estruturas, as enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturases são, por competição, direcionadas para a síntese de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL) da série n6, resultando em maior quantidade de lipídios desta família do que

AGPICL n3. Esta condição favorece a incorporação destes AG às membranas celulares, o que tem sido relacionado a maior capacidade tecidual de produção de eicosanoides das séries 2 e 4, cujos efeitos inflamatórios são potentes [25,26].

Neste contexto, o padrão alimentar adotado, associado ao estado nutricional na DII, pode resultar no incremento do processo inflamatório, configurando fator potencial de mau prognóstico da doença [27]. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a ingestão alimentar habitual de energia, macro e micronutrientes e a razão AGPI n6/n3 dietética em indivíduos com DII (DC e RCU), em atividade e remissão, e grupo controle.

Esse padrão alimentar contribui para possíveis carências nutricionais que podem estar presentes tanto na atividade, em que os requerimentos orgânicos são expressivos, quanto também quando esses indivíduos alcançam o estágio de remissão da doença [AGHDASSI -73, Massironi, Filippi-60]. Essa situação, que pode ser agravada a depender da escolha e da restrição de alguns alimentos, também pode contribuir para o acúmulo de tecido adiposo, refletindo não só a um excesso de peso como também, subsequente produção de citocinas inflamatórias, atuação na regulação imunológica e influenciar, direta ou indiretamente, na modulação da inflamação intestinal e agravos da doença [18-20, OLIVEIRA et al, 2020, 27].

Neste contexto, o padrão alimentar adotado, associado ao estado nutricional na DII, pode resultar no incremento do processo inflamatório, configurando fator potencial de mau prognóstico da doença [27]. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a ingestão alimentar habitual de energia, macro e micronutrientes e a razão AGPI n6/n3 dietética em indivíduos com DII (DC e RCU), em atividade e remissão, e grupo controle.

[21-26]: sobre razão n6/n3

MASSIRONI, S. et al. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. Clinical Nutrition, v. 32, p. 904-910, 2013.

OLIVEIRA, C. B. C. et al. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. Journal of Health and Biological Sciences, v. 8, n. 1, p. 1-5, 2020

[27] aproveitar essa referencia

## 2. Métodos

Sujeitos da pesquisa

O presente estudo de desenho transversal envolveu uma amostra de conveniência de voluntários do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), situado no Rio de Janeiro, Brasil. Os indivíduos foram recrutados entre julho de 2019 e março de 2020. A pesquisa foi elaborada de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada pelo Comitê de Ética da Instituição, sob número 12911919.6.0000.5257. Todos os participantes do estudo foram informados quanto ao seu protocolo e assinaram o termo de consentimento antes de serem incluídos.

Foram selecionados adultos com idade entre 20 e 65 anos, de ambos os sexos. Para os voluntários com DII, foram selecionados aqueles que tinham diagnóstico prévio de pelo menos seis meses com base no aspecto clínico, radiológico, endoscópico e histológico, estabelecidos internacionalmente [28]. Para o grupo controle foram recrutados, do ambulatório de clínica médica, apenas indivíduos que não apresentavam doença inflamatória intestinal, não possuíam familiares de 1º grau com DII e qualquer sintomatologia que se assemelhasse as manifestações típicas da DII.

Como critério de exclusão para os grupos DII e controle, destacam-se indivíduos com ressecção do íleo terminal, colite infecciosa, infecções intestinais, outras doenças intestinais imunomediadas, neoplasias, megacólon tóxico ou infecção por HIV (vírus da imunodeficiência humana), bariátricos, gestantes e lactantes, hospitalizados, etilistas crônicos (ingestão de etanol superior a 20 g/dia para mulheres e 40 g/dia para homens), em uso de anti-inflamatórios e suplementação de ácidos graxos (AG) antes da inclusão no estudo e pacientes incapazes de fornecer o consentimento informado [29-31].

Informações sociodemográficas e clínicas

As informações relativas à caracterização da população do estudo foram obtidas por meio de entrevista estruturada e consulta aos prontuários por profissionais treinados. Nos grupos com DII foram avaliados aspectos clínico-demográficos, tais como: sexo, idade, histórico de tabagismo, massa corporal, estatura, IMC, perímetro da cintura, idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença, presença de doenças autoimunes,

tratamentos farmacológico e cirúrgico relacionados com a doença. Já no grupo controle, foram utilizados os mesmos critérios dos casos, com exceção aos parâmetros para diagnóstico de DII.

A localização da DII foi analisada utilizando-se a Classificação de Montreal [32], de modo que a DC foi categorizada por meio de acometimento do TGI superior, das regiões ileal, colônica ou ileocolônica, podendo estar associado ou não à doença perianal, além da verificação do seu comportamento, estratificada em doença inflamatória, estenosante e penetrante. Para classificação da RCU foi incluído proctite, proctossigmoidite, colite esquerda e pancolite.

Para categorização do grau de atividade da doença por ocasião da captação dos pacientes foram usados os índices de atividade de doença de Harvey-Bradshaw [33] para DC e índice de Mayo parcial [34] para RCU. Os grupos DC e RCU foram alocados em dois subgrupos: remissão, constituído por aqueles estáveis quanto à gravidade de doença, e atividade, composto por indivíduos com atividade leve, moderada e grave.

Avaliação antropométrica

A avaliação foi feita pela aferição de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC), cujos valores obtidos foram classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde [36] para adultos e idosos, além da mensuração do perímetro da cintura que foi categorizado, no estudo, em pacientes com ou sem risco para complicações metabólicas, seguindo os devidos valores estipulados pela WHO [37].

Estimativa da ingestão dietética

Informações relativas à ingestão foram obtidas mediante a aplicação de três recordatórios de 24 horas (R24h), referentes a dois dias típicos e um dia atípico de alimentação dos voluntários [39]. O primeiro R24h foi presencial, por ocasião da inserção do voluntário no projeto, e o segundo e o terceiro por contato telefônico [40], com intervalo de 10 dias entre os recordatórios.

Foi utilizado o álbum fotográfico *Globodiet* Brasil, instrumento validado destinado a auxiliar na coleta de informações relativas ao consumo alimentar, permitindo definição de medidas mais padronizadas, minimizando o viés de memória durante a realização do recordatório de 24h [41,42].

As informações coletadas foram analisadas por meio do programa Dietbox ® versão 3090, após inserção dos alimentos ou preparações discriminados nos recordatórios, cujas composições centesimais foram definidas de acordo com dados provenientes da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) [43], da tabela do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [44] e do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA - United States Department of Agriculture) [45], respectivamente nessa ordem sobre o nível de utilização.

A partir dessa análise Foram calculadas estimativas de ingestão referentes à energia, macronutrientes (proteína, carboidrato e lipídio), ingestão de açúcar, consumo de fibras, qualidade lipídica (gordura saturada, poli-insaturada, monoinsaturada, *trans*), bem como para alguns micronutrientes [colesterol, sódio, ferro, potássio, magnésio, cálcio, selênio, fosforo, zinco e vitaminas A, C, E e complexo B (B1, B2, B3, B6, B9, B12)].

Para auxiliar na avaliação das informações do R24 h, foi utilizado o *Multiple Source Method* aplicável para estimar o consumo alimentar usual, com base em abordagens de curto prazo, incorporando dados de variabilidade da ingestão de alimentos. Esse método estatístico reduz o viés de medição e implica em maior confiabilidade, quando comparado à estimativa da ingestão [46].

As análises relativas ao risco de inadequação nutricional, considerados os nutrientes investigados, foram assim, baseadas nas estimativas de consumo alimentar usual dos voluntários, sendo consideradas as recomendações mais recentes relativas a estes nutrientes [47-53 precisa atualizar e rever as recomendações 48 e 52], além do uso de recomendações específicas para DII, de acordo com a ESPEN [54,55].

Desta forma, na análise do risco de inadequação da ingestão habitual de nutrientes foram considerados os parâmetros abaixo relacionados:

- Energia: Foi considerado adequado o consumo energético correspondente a 25 a 30 kcal/kg peso/dia para pacientes DII [54] e indivíduos do grupo controle [56];
- Distribuição percentual de macronutrientes: Foram considerados valores de 55% a 75% de carboidrato, 10% a 15% de proteína e 15% a 30% de lipídio [47];
- Proteínas em g/kg de peso corporal: Para os voluntários com DII, os valores de referência foram baseados nas diretrizes da ESPEN [55] que estabelecem quantitativo de 1 g/kg peso/dia para pacientes em remissão e 1,2 a 1,5 g/kg peso/dia

para aqueles com doença ativa. Para os indivíduos do grupo controle foi considerada a faixa de 0,8 a 1,2 g/kg/dia para ambos os sexos [53];

- Qualidade do AG: Foi considerada adequada a distribuição percentual de ácidos graxos saturados (AGS) menor que 10%, de ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) menor que 15%, de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) totais entre 6% e 10%, de AGPI n6 entre 5% e 8%, de AGPI n3 entre 1% e 2% e ácidos graxos *trans* (AGT) até 1% [47]; (para AGT o conceito não se refere a adequação)
- Açúcar: Consumo adequado menor que 10% do VET [47];
- Fibras: Consumo adequado maior que 25 g/dia [47];
- Colesterol: Consumo adequado menor que 300 mg/dia [47];
- Micronutrientes: Foram considerados adequados os valores referentes a *Estimated Average Requirements* (EAR), com exceção para sódio e potássio que não dispõe de valor de EAR, tendo sido utilizado valor referente à *Adequate Intake* (AI) [48-52].

Análise estatística

A análise da normalidade das variáveis foi realizada por meio do teste de Shapiro Wilk. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico (percentis 25 e 75), conforme distribuição normal ou não-normal, respectivamente. Para comparação das variáveis com distribuição normal entre os grupos DII foi empregado o teste T-Student e para os não-normal uso do teste Mann Whitney. No caso de comparação ente os grupos DII e controle foram utilizados os testes ANOVA One-Way e Kruskal Wallis para as variáveis de distribuição normal e não-normal, nesta ordem, seguidos de teste post-hoc Bonferroni. As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%) e os valores comparados pelo teste Qui-quadrado. As análises foram realizadas por meio do software STATA® versão 13.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA), e considerados estatisticamente significativos os resultados quando $p < 0,05$.

## 3. Resultados

Os dados clínico-demográficos dos grupos estudados são apresentados na tabela 1. Foram recrutados 141 indivíduos, sendo 50 com DC, 42 com RCU e 49 controles. Considerada a distribuição entre os sexos, não houve diferença estatística, com maior predomínio do sexo

feminino nos três grupos. Também não foram significativas as diferenças relativas às variáveis idade, renda familiar, consumo de tabaco, doenças autoimunes e idade ao diagnóstico para os grupos com DII.

De acordo com a estratificação, segundo a atividade da doença, maioria dos pacientes, na ocasião da inclusão no estudo, estava em remissão clínica (62,0% e 59,5%, grupos DC e RCU, respectivamente), sem diferença entre os grupos. Observou-se no grupo DC o maior perfil para localização ileocolônica (70%), com predominância de fenótipo estenosante (42%). Já no grupo RCU, a maioria dos pacientes apresentava pancolite (33,34%), seguida de proctite (26,20%) e proctosegmoidite (23,8%).

O número de procedimentos cirúrgicos em ambos os grupos foi similar, sendo predominante a ausência destas intervenções (68% para DC e 83,3%, para RCU). As cirurgias realizadas foram relacionadas à alguma gravidade/complicação da DII, com abordagem em região duodenal, perianal e colônica. Consideradas as terapias medicamentosas, foi observado o uso, principalmente, de terapia conjunta na DC, quando comparada a RCU, que apresentou proporção significativamente maior para monoterapia.

Considerado o estado nutricional, segundo as categorias de IMC, não foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos, cabendo ressaltar, entretanto, as prevalências de sobrepeso nos pacientes RCU (47,6%) e de obesidade grau 1 entre aqueles com DC (24%). Os três grupos estudados exibiram frequências igualmente elevadas para as medidas de perímetro da cintura que caracterizam risco aumentado de complicações metabólicas.

A ingestão alimentar foi avaliada, considerando os estados de atividade e de remissão nos grupos DII, comparados ao grupo controle. No caso do grupo DC, cujos resultados relativos aos macro e micronutrientes estão apresentados na tabela 2 e 3, observou-se que a relação quilocalorias ingeridas por quilograma de peso não diferiu entre os subgrupos, tampouco foi diferente do controle, entretanto os valores estimados se encontram abaixo das recomendações nutricionais para DII.

A ingestão proteica, tanto em porcentagem do valor energético total quanto em gramas por quilo de peso, também não foi diferente entre os grupos, embora para o grupo DC atividade o valor estimado foi inferior ao recomendado. O percentual de ingestão de carboidratos totais foi semelhante entre os subgrupos DC e ligeira e significativamente superior ao do grupo controle. (Apesar da significância estatística qual a representatividade fisiológica da diferença encontrada? Os valores para os 3 grupos giram em torno de 50%). Sobre à ingestão de açúcar,

não foi significativo entre os grupos DC e com relação à ingestão de fibras, esta recomendação não foi alcançada nos voluntários DC. A recomendação de fibras não foi alcançada em nenhum dos grupos estudados.

A análise dos resultados relativos à estimativa de ingestão de lipídios do grupo DC mostrou que os pacientes em remissão, comparados àqueles em atividade da doença, apresentaram valores significativamente superiores referentes ao percentual de lipídios totais da dieta, AGT, AGMI, percentual e gramas de AGPI n3 e n6, enquanto menor razão n6/n3. Somente este último parâmetro também foi significativamente menor, comparado ao grupo controle. Considerados os referenciais de recomendações diárias de ingestão, destacamos que no subgrupo DC remissão foram estimados valores superiores aos preconizados para as variáveis lipídios totais, AGT e colesterol, enquanto em ambos os subgrupos DC, a estimativa de ingestão também foi mais elevada para AGS, mas reduzida para AGPI n6 e AGPI n3.

No tocante ao perfil lipídico na DC, foi constatado significância estatística para o grupo remissão em relação ao com atividade sobre os percentuais de lipídio total (0,0463), AGT (0,0067), AGMI (0,0102), AGPI n3 (0,0056) e AGPI n6 (0,0251), sendo estes dois últimos também significativos quando apresentados em gramas (0,0001 e 0,0032, respectivamente). A razão AGPI n6/n3, entretanto, foi maior no grupo DC atividade que no grupo DC remissão (0,0312) e diferiu do grupo controle (0,004).

Quando avaliado o consumo de macronutrientres sobre o aspecto das recomendações diárias pelas diretrizes vigentes, destaca-se que houve consumo elevado no grupo DC remissão para as variáveis lipídios totais, AGT e colesterol e, para ambos os grupos DC, ingestão aumentada de AGS e AGPI n6 e n3 - considerados baixo e muito baixo, nesta mesma ordem.

Os pacientes DC remissão ainda apresentaram valores estimados de ingestão de sódio, cálcio e fósforo significativamente superiores aos verificados para os pacientes com a doença ativa. Quanto as vitaminas analisadas, somente foi significativa a ingestão mais reduzida de vitamina B1 pelos pacientes DC em atividade da doença, comparada a do grupo controle.

Na tabela 4 e 5 estão apresentados os resultados relativos aos macro e micronutrientes, referentes ao grupo RCU. Foi verificado que a relação quilocalorias ingeridas por quilograma de peso assim como os percentuais de ingestão de proteínas, carboidratos e lipídios totais e, ainda, o conteúdo de fibras, não diferiram entre os subgrupos, tampouco do controle. Apenas o valor estimado para o conteúdo, em gramas, de açúcar ingerido, por ambos os subgrupos RCU, foi superior ao dos pacientes controle. Ressalta-se que a ingestão proteica, por quilo de peso,

do grupo RCU em atividade da doença se mostrou abaixo do limite inferior da faixa preconizada, enquanto a de fibras foi inferior às recomendações em ambos os subgrupos RCU, assim como no controle.

Somente para as estimativas de ingestão de AGT foram identificadas diferenças significativas, com valores superiores para os pacientes RCU em atividade da doença, inclusive ultrapassando o limite máximo desejável, comparados aos em remissão e ao grupo controle. Sua redação original foi "Dentre as variáveis lipídicas na RCU, encontrou-se relevância estatística para o consumo de AGT dos subgrupos RCU sobre o grupo controle (0,036)", **entretanto, é imprescindível confirmar- esclarecer se o valor de p (0,036) que vc refere na tabela corresponde a diferença apontada por ANOVA ou a teste pos hoc. Pq considerando os valores referidos (1,10±0,08 (atividade) 0,97±0,06 (remissão)1,03±0,42 (controle)), especialmente por conta do erro "0,42" no grupo controle, não parece razoável que ambos os subgrupos RCU sejam diferentes do controle e não sejam entre si. Assim, a sugestão de redação que apresentei acima está em acordo com o que me parece mais provável, mas insisto que precisa esclarecer qual foi, de fato, se resultado.** Quando considerados os referenciais de recomendações diárias de ingestão para as diferentes categorias de AG, observamos, em ambos os pacientes RCU, assim como no grupo controle, valores percentuais superiores aos preconizados para a ingestão estimada de AGS, enquanto inferiores de AGPI n6 e n3 e, adicionalmente, elevadas razões n6/n3.

Apenas para a vitamina A foram identificados valores estimados de ingestão significativamente inferiores em ambos os subgrupos RCU, comparados ao grupo controle.

As estimativas de ingestão de potássio, cálcio, magnésio e das vitaminas A, C, E e B9, em ambos os grupos DII, assim como no grupo controle, foram inferiores aos padrões de ingestão utilizados como referenciais.

## 4. Discussão

Este trabalho se propôs a investigar a adequação da ingestão alimentar habitual, considerando energia, proteínas, carboidratos, lipídios, micronutrientes e o perfil de ácidos graxos com foco na razão AGPI n6/n3 em indivíduos com DII e em comparação com controles, em uma amostra da população brasileira. Foi observado que na DII a ingestão energética, proteica para os pacientes em atividade e lipídica- com maior enfoque para AGT, AGS, AGPIn6, AGPIn3 e razão AGPIn6/n3- estavam em desacordo com recomendações diárias

estabelecidas. Esta realidade também foi notória para o consumo de açúcar e de micronutrientes (sódio, cálcio, fósforo, potássio, magnésio e vitaminas A, C, E e B9) evidenciando não só um desfecho nutricional desfavorável, como também possíveis complicações para esses pacientes.

Sabe-se que pacientes com DII, sobretudo na atividade da doença, estão em maiores riscos nutricionais devido a questões tanto absortivas quanto por uma ingestão dietética deficiente [57]. Ao avaliarmos o consumo energético dos pacientes DC e RCU, esse valor foi insatisfatório para os grupos atividade e remissão. No caso da DC, esses achados foram semelhantes ao encontrado no trabalho de Guerreiro et al. [58], que evidenciaram um consumo calórico reduzido nos pacientes DC em remissão ao compará-los com o grupo controle. Já na RCU, entretanto, nossos resultados se contrapõe ao estudo de Shivappa et al. [59], que mostraram que a caloria consumida pelo grupo RCU foi expressivamente maior que o controle.

Vale ressaltar que o metabolismo energético na DII é de fundamental importância sobre o estado metabólico presente nesses indivíduos [60-64]. Ademais, alguns estudos mostram que essa necessidade energética também poderia ser influenciada pelo uso ou não de medicamentos e pela escolha da terapia medicamentosa associada a resposta orgânica dos pacientes com DII, com possibilidade de interferir na relação do consumo e gasto energético necessário para sua recuperação/manutenção [65-68].

O consumo de proteína no grupo DII, quando estimado por percentual, se assemelhou ao do grupo controle, se caracterizando como uma dieta hiperproteica e refletindo uma realidade muito frequente na população brasileira [69] e também na DII, como pode ser vista na revisão sistemática realizada por Hou, Abraham e El-Serag [15]. Entretanto, ao avaliar essa ingestão proteica em grama por quilo de peso, com base na referência atual de consumo da ESPEN [55], essa estimativa está aquém das necessidades para pacientes em atividade da doença, que não alcançaram o valor mínimo de 1,2g/kg de peso.

A maioria dos estudos que aborda o consumo proteico trabalha com análise pelas estimativas em percentual ou por grama de proteína diária [70-72], o que limita a interpretação dos nossos resultados os quais são baseados na recomendação atual. Diferentemente, Aghadassi et al. [73] avaliaram a ingestão proteica em grama por quilograma de peso e encontraram uma ingestão inferior ao recomendado na fase ativa, **em concordância com os nossos achados.**

A necessidade de proteína aumentada na fase aguda justifica-se pelo maior catabolismo proteico observado no processo de injúria presente nesta fase, devendo portanto, ser considerada uma meta importante no tratamento nutricional desses pacientes [74]. Destaca-se,

entretanto, que a fonte proteica precisa ser considerada, priorizando-se as fontes vegetais, peixes e ovos uma vez que, o consumo de carne vermelha e processada é associado a efeitos deletérios e aumento do risco de DII [75-77].

No caso do consumo de gordura, o grupo DC remissão evidenciou um consumo maior que o grupo atividade, principalmente sobre lipídios totais, AGT, AGMI, AGPI n3 e n6, devido à possibilidade de terem uma alimentação mais variada. Para os grupos RCU, esses valores de consumo não diferiram entre atividade e remissão, mostrando que pacientes acometidos por esta doença, possivelmente não realizam tantas restrições alimentares mesmo na fase aguda.

Ao se avaliar, entretanto, a ingestão desses pacientes sobre a perspectiva das recomendações diárias, foi notório que as quantidades de AGS para todos os grupos DII e de AGT, principalmente para os subgrupos DC remissão e RCU atividade, foram superiores aos que aos valores preconizados. A inadequação da ingestão lipídica é uma realidade muito observada atualmente, uma vez que, o consumo gorduras tem aumentado exponencialmente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, devido ao processo de ocidentalização da dieta. Tal fato corrobora para as altas taxas de doenças crônicas, como no caso da DII, por diferentes mecanismos, como a indução da resposta inflamatória mediada por receptores *toll-like* 4 (TLR4), alteração da microbiota intestinal e endotoxemia [73,75,77].

Esse consumo elevado de AGS e AGT foi identificado pelo nosso estudo transversal, que se baseia em uma análise observacional de curto prazo, porém, esses valores também foram perceptíveis em um estudo caso-controle com pacientes com RCU [76] e em uma coorte prospectiva de mulheres com DII [19], apesar de que de uma forma geral, esses dados sobre o perfil das gorduras alimentares ainda são muito contrastantes na literatura científica [72,78-80].

Outro dado importante a ser descrito é que o consumo de AGPI n3 esteve expressivamente abaixo das recomendações, direcionando para uma elevada razão n6/n3, principalmente observada nos subgrupos DC e RCU em atividade. Inadequações nesta razão também foram verificadas em outros estudos, entretanto, nestes secundárias ao consumo exacerbado de n6 [58,76,78,80].

Essa característica pode ser percebida pelo fato de que a dieta ocidentalizada já possui quantidades importantes de AGPI n6, no entanto, em quantidade muito inferior ao consumido de AGPI n3 [81]. Esses componentes lipídicos podem influenciar na resposta imunológica e inflamatória uma vez que, atuam na inibição ou estímulo de anticorpos, citocinas, moléculas de

adesão e permeabilidade vascular, fatores esses constantemente envolvidos no quadro inflamatório presente na DII [82-84].

Este trabalho demonstrou que o consumo de açúcar foi significativo para o subgrupo DC remissão sobre o comparativo com o grupo controle, diferentemente do encontrado em outros estudos [58,77,85]. Essa relação açúcar *versus* DII ainda possui dados conflitantes na literatura [86-89], entretanto, diante das recomendações preconizadas, sua ingestão elevada já seria considerada um indício para aumento do peso e da gordura corporal, além de risco para ocorrência de dislipidemias e surgimento de outras doenças crônicas como as cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 [90-93].

**Comentado [LF1]:** Falar somente sobre a recomendação de açúcar na DC remissão.

No presente estudo não observamos diferença na ingestão de micronutrientes entre controle e os grupos DII, exceto nos casos das vitaminas B1 e A, menores na DC e RCU, respectivamente. Esse dado se distingue do descrito por Geerling et al. [72], que descreveram menor ingestão de cálcio, fósforo e B2 na RCU em comparação com o controle. Além disso, também diverge do resultado do Guerreiro et al. [58] que encontraram cálcio e vitaminas C e E menores na DC que controle. É possível que essas diferenças estejam relacionadas ao hábito alimentar das diferentes populações, embora também possam refletir características dos diferentes instrumentos na avaliação de consumo, uma vez que ambos os estudos citados utilizaram o questionário de frequência alimentar em seus métodos.

Nosso estudo destaca, adicionalmente, a inadequação dietética de diversos micronutrientes frente à DRI, a citar sódio, cálcio, fósforo, potássio, magnésio e vitaminas A, C, E e B9. Resultados semelhantes foram descritos por outros autores com base na avaliação de recordatório de 24 horas. Silva et al [94] observaram inadequação dietética de potássio, sódio, magnésio, cálcio e vitaminas B2, B3 e B9 na DC e na RCU em atividade e remissão. Por sua vez, Prescha et al. [70], avaliando o consumo de uma população com DII, encontraram quantidades inadequadas de cálcio, B1, B2 e B3 nas dietas das mulheres e inadequação de magnésio e B2 em homens.

É importante destacar que ao comparar DII atividade *versus* remissão, o consumo de sódio, cálcio e fósforo no subgrupo DC remissão foi superior quando comparado com o DC atividade. Isso pode ser reflexo de uma gama maior de alimentos que muitas das vezes estão restritos na atividade da doença.

Como limitação deste estudo destaca-se o n amostral reduzido, não refletindo necessariamente os hábitos alimentares de pacientes brasileiros com DII. Entretanto, em dois

trabalhos que avaliaram consumo de indivíduos com DII, igualmente conduzidos no Brasil por Silva et al. [94] e Dilly et al. [95] o número de participantes também foi pequeno, sendo respectivamente de 58 e 65 pacientes DII. Ressalta-se que nossa amostra reduzida decorreu, em parte, de critérios de elegibilidade bem delineados quanto aos aspectos clínicos no sentido de obtermos grupos homogêneos, o que ressalta a qualidade do estudo.

Adicionalmente merece ser valorizada a análise de consumo de forma detalhada, em que houve a verificação alimentar de cada voluntário por recordatório de três dias, incluindo dias típicos e atípicos e padronização quantitativa do consumo por meio do uso de manual infográfico, com variedades alimentares e padronagem de medidas. Além disso, o uso do método de estimativa de consumo MSM, por considerar a variabilidade da ingestão alimentar, minimiza o viés de medição e, por conseguinte, permite maior confiabilidade dos resultados, quando comparado à estimativa da ingestão por média de consumo.

Como conclusões desse estudo podemos destacar o quadro de inadequações dietéticas em pacientes com DII, tanto na remissão quanto na doença ativa, sendo a ingestão reduzida de diversos micronutrientes e em contrapartida, elevada de AGT, AGS e açúcar, além da razão desproporcional de AGPI n6/n3. Tais dados corroboram para um estado de carência e processo inflamatório mais intenso, com subsequente piora do curso da DII. Diante disso, torna-se necessário um acompanhamento nutricional minucioso que permita averiguar as escolhas alimentares desses pacientes, considerando o uso da terapia farmacológica utilizada e as características específicas da doença, com o objetivo de otimizar o estado nutricional e favorecer o melhor prognóstico clínico para estes indivíduos.

**Referências**


1. STEINWURZ, F. Doenças inflamatórias intestinais. Revista Brasileira de Medicina, v.65, n.12, p 110-7, 2008.
2. ANBAZHAGAN, A. N. et al. MÖSSNER, J. Pathophysiology of IBD associated diarrhea. Tissue Barriers, e1463897, 2018.
3. MALOY, K. J.; POWRIE, F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. Nature, v. 474, n. 7351, p. 298-306, 2011.
4. NG, S.C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet, v. 390, n. 10114, p. 2769-78, 2017.
5. ZALTMAN, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? Caderno Saúde Pública, vol. 23, n. 5, p. 992-93, 2007.
6. SOUZA, M. M. et al. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 28, n. 3, p. 324-28, 2008.
7. VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. Arquivos de Gastroenterologia, v. 46, n. 1, p. 20-25, 2009.
8. OLIVEIRA, F. M.; EMERICK, A. P. C.; SOARES, E. G. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. Ciência e Saúde Coletiva, v. 15, n. 1, p. 1031-7, 2010.
9. TORRES, J. A. P., et al. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 31, n. 2, p. 115-9, 2011.
10. KLEINUBING-JUNIOR, H. et al. Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 24, n. 3, p. 200-3, 2011.
11. PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. World Journal of Gastroenterology, v. 21, n. 4, p. 1197-206, 2015.

12. SILVA, B. C. et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. BioMed Research International, v. 2015, p. 1-9, 2015.

13. SALVIANO, F. N.; BURGOS, M. G. P. A.; SANTOS, E. C. Perfil socioeconômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internados em um hospital universitário. Arquivos de Gastroenterologia, v. 44, n. 2, p. 99-106, 2007.

14. MURDOCH, T. et al. Biomarkers as potential treatment targets in inflammatory bowel disease: A systematic review. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 29, n. 4, p. 203-8, 2015.

15. HOU, J. K.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. American Journal of Gastroenterology. v. 106, n. 4, p. 563-73, 2011.

16. SILVA, P. S; KORZENIK, J. R. Inflammatory bowel disease: a focus on the involvement of dietary fats. International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research, v. 2014, n.6, p. 19-25, 2014.

17. OWCZAREK, D. et al. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. World Journal of Gastroenterology, v. 22, n. 3, p. 895-905, 2016.

18. ALEKSANDROVA, K; ROMERO-MOSQUERA, B; HERNANDEZ, V. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. Nutrients. v. 30, n. 9, p. 1-13, 2017.

19. ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut, v. 63, n. 5, p. 776–84, 2014.

20. CHAN, S. S. et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. v. 39, n. 8, p. 834-42, 2014.

21. SIMOPOULOS, A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomedicine and Pharmacotherapy, v. 56, n.8, p. 365-79, 2002.

22. SIMOPOULOS, A. P. Omega-6/Omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. Food Reviews International, v. 20, n. 1, p. 77-90, 2004.

23. MARTIN, C. A. et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. Revista de Nutrição. V. 19; n. 6, p. 761-70, 2006.

24. GREEN, N. et al. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. Nutrients, v. 11, n. 947, p. 1-13, 2019.

25. CECCONELLO, K. B. MARQUES, F. O. Efeitos do ômega-3 nas doenças inflamatórias intestinais: uma revisão da literatura. Revista Ciência e Saúde, v. 7, n.2, p. 2014.

26. WĘDRYCHOWICZ, A.; ZAJĄC, A.; TOMASIK, P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. World Journal of Gastroenterology, v. 22, n. 3, p. 1045-66, 2016.

27. SANTOS, L. A. A. et al. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. Nutrire, v. 40, n. 3, p. 383-396, 2015.

28. SANDS, B.E. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology, v. 126, n. 6, p. 1518-32, 2004.

29. ELIA, P. P. et al. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. Arquivos de Gastroenterologia, v. 44, n. 4, p. 332-9, 2007.

30. VALÉRIO, F. B. Síndrome do intestino curto: aspectos nutrológicos e novas abordagens terapêuticas. Dissertação do Curso de Especialização em Nutrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2014;

31. ANDRIOLLI, C. et al. Avaliação da redução de excesso de peso e de carências nutricionais em pacientes pré e pós cirurgia bariátrica. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 11, n. 68, p. 738-47, 2017.

32. SILVERBERG, M.S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, v.19, n.5, p. 5A-36A, 2005.

33. HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M.A simple index of Crohn's disease activity. Lancet, v. 1, n. 8178, p. 1134-5, 1980.

34. SCHROEDER, K. W; TREMAINE, W. J; ILSTRUP, D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. New England Journal of Medicine, v. 317, n. 26, p. 1625-9, 1987.

35. LOHMAN, T. G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign. Human Kinetics Books, p.55-70, 1988.

36. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998.

37. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2011.

38. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília, 2011.

39. BEATON, G. H. et al. Source of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. Carbohydrate sources, vitamins, and minerals. American Journal of Clinical Nutrition, v. 37, n. 6, p. 986–95, 1983.

40. POSNER, B. M. et al. The validity of a telephone-administered 24-hour dietary recall methodology. American Journal of Clinical Nutrition, v. 36, n. 3, p. 546-53, 1982.

41. CRISPIM, S. P. et al. Manual Fotográfico de Quantificação Alimentar, 1. ed. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2017.

42. FERREIRA, G, R.; CRISPIM, S. P.; SILVA, D. G. Validação de fotos de porções alimentares utilizadas no recordatório de 24 horas Globodiet: viés de memória e fatores associados. Dissertação, Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, 2019.

43. TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS, TACO / NEPA – UNICAMP, 4ª. ed. revisada e ampliada, p. 161, Campinas: NEPAUNICAMP, 2011.

44. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Tabela de composição de alimentos. 4ª ed. Rio de Janeiro: IBGE. Estudo Nacional da Despesa Familiar - ENDEF; 2008-2009.

45. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA National Nutrient Database for Standard Reference, 2015.Disponível em: https://ndb.nal.usda.gov/. Acesso em: 14 ago. 2018.

46. HARTTIG, U. et al. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. European Journal of Clinical Nutrition, v. 65,p. S87-91, 2011.

47. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION AND THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, 2003. Disponível em: https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr32/en/ Acesso em: 10 out. 2020.

48. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D. and fluoride. Washington DC: National Academy Press; 1997.

49. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington DC: National Academy Press; 1998.

50. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington DC: National Academy Press; 2000a.

51. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington DC: National Academy Press; 2000b.

52. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington DC: National Academy Press; 2004.

53. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (Macronutrients). Washington DC: National Academy Press; 2005.

54. LOCHS, H. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clinical Nutrition, v. 25, n. 2, p. 260-74, 2006.

55. BISCHOFF, S. C. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition, v. 39, p. 632-653, 2020.

56. MARTINS, C.; CARDOSO, S.P. Terapia nutricional enteral e parenteral. Manual de rotina técnica. Curitiba: Nutroclínica, p. 23-55, 2000.
57. SPOOREN, C. E. G. M. et al. Risk of impaired nutritional status and flare occurrence in IBD outpatients. Digestive and Liver Disease, v. 51, n.9, p. 1265-9, 2019.
58. GUERREIRO, C. S. et al. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. American Journal of Gastroenterology, v. 102, n. 11, p. 2551-6, 2007.
59. SHIVAPPA, N. et al. Inflammatory potential of diet and risk of ulcerative colitis in a case–control study from Iran. Nutrition and Cancer, v. 68, n. 3, p. 404-9, 2016.
60. FILIPPI, J. et al. Nutritional Deficiencies in Patients with Crohn's Disease in remission. Inflammatory Bowel Diseases, v. 12, n. 3, p. 185-91, 2006.
61. KUSHNER, R. F.; SCHOELLER, D. A. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. American Journal of Clinical Nutrition, v. 53, n.1, p. 161-5, 1991.
62. BAROT, L. R. et al. Caloric requirements in patients with inflammatory bowel disease. Annals of Surgery, v. 195, n. 2, p. 214-18, 1982.
63. CAPRISTO, E. Multivariate identification of metabolic features in inflammatory bowel disease. Metabolism, v. 48, n. 8, p. 952-56, 1999.
64. AI-JANOUNI, R. et al. Energy metabolism and substrate oxidation in patients with Crohn's disease. Nutrition, v. 16, n. 3, p. 173-8, 2000.
65. SASAKI, M. et al. Energy metabolism in Japanese patients with Crohn's disease. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, v. 46, n. 1, p. 68-72, 2010.
66. NISHIDA, N. et al. Changes of energy metabolism, nutritional status and serum cytokine levels in patients with Crohn's disease after anti-tumor necrosis factor-α therapy. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, v. 53, n. 2, p. 122-7, 2013.
67. SAMMARCO, R. et al. Resting energy expenditure in adult patients with Crohn's disease. Clinical Nutrition, v. 36, n. 2, p. 467-70, 2016.
68. INOUE, M. et al. Changes in energy metabolism after induction therapy in patients with severe or moderate ulcerative colitis. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, v. 56, n. 3, p. 215-9, 2015.
69. IBGE. Ministério da Saúde. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018, IBGE. 2020. Disponível em:

https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101761.pdf. Acesso em: 01 de fevereiro de 2021.

70. PRESCHA, A. et al. Nutritional status assessment of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterologia Polska, v. 17, n. 1, p. 57-63, 2010.
71. JOWETT, S. L. et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. Gut, v. 53, n. 10, p. 1479-84, 2004.
72. GEERLING, B. J. et al. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. European Journal of Clinical Nutrition, v. 54, p.514-21, 2000.
73. AGHDASSI, E. et al. Adequacy of nutritional intake in a Canadian population of patients with Crohn's disease. Journal of the American Dietetic Association, v. 107, n. 9, p. 1575-80, 2007.
74. GRIFFITHS, R. D.; HINDS, C. J.; LITTLE, R. A. Manipulating the metabolic response to injury. British Medical Bulletin, v. 55, n. 1, p. 181-95, 1999.
75. JANTCHOU, P. et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. American Journal of Gastroenterology, v. 105, n. 10, p. 2195-201, 2010.
76. RASHVAND, S. et al. Dietary protein intakes and risk of ulcerative colitis. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran, v. 29, n. 253, p. 1-4, 2015.
77. PIECZYŃSKA, J. et al. Occurrence of dietary risk factors in inflammatory bowel disease: influence on the nutritional status of patients in clinical remission. Advances in Clinical and Experimental Medicine, v. 28, n. 5, p. 587-92, 2019.
78. SAKAMOTO, N. et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflammatory Bowel Diseases, v. 11, n. 2, p. 154-63, 2005.
79. KASPER, H.; SOMMER, H. Dietary fiber and nutrient intake in Crohn's disease. American Journal of Clinical Nutrition, v. 32, n. 9, p. 1898-901, 1979.
80. TRAGNONE, A. et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 7, n. 1, p. 47-51, 1995.
81. HARRIS, W. S. The omega-6:omega-3 ratio: a critical appraisal and possible successor. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 132, p. 34-40, 2018.
82. SCAOLI, E.; LIVERANI, E.; BELLUZZI, A. The imbalance between n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease: a comprehensive review and

future therapeutic perspectives. International Journal of Molecular Sciences, v. 18, n. 12, p. 2619, 2017.

83. PERINI, J. A. L. et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. Revista de Nutrição, v. 23, n. 6, p. 1075-86, 2010.
84. MORI, T. A.; BEILIN, L. J. Omega-3 fatty acids and inflammation. Current Atherosclerosis Reports, v. 6, n. 6, p. 461-7, 2004.
85. CHAN, S. S. M. et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflammatory Bowel Diseases, v. 20, n. 11, p. 2013-21, 2014.
86. YAMAMOTO, T.; NAKAHIGASHI, M.; SANIABADI, A. R. Review article: diet and inflammatory bowel disease - epidemiology and treatment. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, v. 30, n. 2, p. 99-112, 2009.
87. PERSSON, P.; AHLBOM, A.; HELLERS, G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. Epidemiology, v. 3, n. 1, p. 47-52, 1992.
88. RIORDAN, A. M.; RUXTON, C. H. S.; HUNTER, J. O. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. European Journal of Clinical Nutrition, v. 52, n. 4, p. 229-38, 1998.
89. WANG, F. et al. Carbohydrate and protein intake and risk of ulcerative colitis: systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. Clinical Nutrition, v. 36, n. 5, p. 1259-65, 2017.
90. RABEN, A.; VASILARAS, T. H.; MOLLER, A. C.; ASTRUP, A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. American Journal of Clinical Nutrition, v. 76, n. 4, p. 721-9, 2002.
91. YANG, Q. et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. JAMA Internal Medicine, v. 174, n. 4, p. 516-24, 2014.
92. WELSH, J. A. et al. Consumption of added sugars is decreasing in the United States. American Journal of Clinical Nutrition, v. 94, n. 3, p. 726-34, 2011.
93. BASU, S. et al. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. PLoS ONE, v. 8, n. 2, p. e57873, 2013.
94. SILVA, A. F. et al. Ingestão alimentar em pacientes com doença inflamatória intestinal. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 24, n.3, p. 204-9, 2011.

95. DILLY, R. S. et al. Nutritional status and consumption of inflammatory and anti-inflammatory foods by patients with inflammatory bowel diseases. Journal of Coloproctology, v. 40, n.2, p. 99-104, 2020.

Tabela 1. Características clínico-demográficas e antropométricas dos grupos DC, RCU e controle.

| Variáveis | DC (n= 50) | RCU (n= 42) | Controle (n=49) | p valor |
|---|---|---|---|---|
| **Sexo** n (%)[1] | | | | |
| Feminino | 29 (58,00) | 24 (52,80) | 36 (60,50) | 0,076 |
| Masculino | 21 (42,00) | 18 (47,20) | 13 (39,50) | |
| **Idade anos** média (DP)[2] | 42,7 (13,04) | 49,2 (13,08) | 37,6 (14,04) | 0,847 |
| **Tabagismo** n (%)[1] | | | | |
| Não fumantes | 37 (74,00) | 31 (73,80) | 41 (83,70) | |
| Ex–fumantes | 10 (20,00) | 8 (19,00) | 3 (6,12) | 0,225 |
| Fumantes | 3 (6,00) | 3 (7,14) | 5 (10,20) | |
| **Doenças autoimunes** n (%)[1] | | | | |
| Ausente | 43 (86,00) | 37 (88,10) | 45 (92,00) | 0,057 |
| Presente | 7 (14,00) | 5 (11,90) | 4 (8,00) | |
| **Idade ao diagnóstico anos** média (DP)[3] | 28,7 (11,50) | 33,9 (13,90) | - | 0,138 |
| **Atividade de doença** n (%)[1] | | | | |
| Remissão | 31 (62,00) | 25 (59,52) | - | 0,808 |
| Atividade | 19 (38,00) | 17 (40,48) | - | |
| **Localização para DC** n (%)[a] | | | | |
| Ileocolônica | 35 (70,00) | - | - | |
| Ileal | 4 (8,00) | | | |
| Colônica | 7 (14,00) | - | - | |
| TGI superior | 4 (8,00) | - | - | |
| **Fenótipo de DC** n (%)[a] | | | | |
| Estenosante | 21 (42,00) | - | - | |
| Inflamatório | 15 (30,00) | - | - | |
| Penetrante | 14 (28,00) | - | - | |
| **Localização para RCU** n (%)[a] | | | | |
| Pancolite | - | 14 (33,33) | - | |
| Proctite | - | 11 (26,19) | - | |
| Proctossigmoidite | - | 10 (23,81) | - | |
| Colite esquerda | - | 7 (16,67) | - | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Medicações** n (%)[1b] | | | | |
| Imunossupressores | 29 (58,00) | 12 (28,60) | - | **<0,001*** |
| Terapia biológica | 28 (56,00) | 3 (7,14) | - | |
| Derivados 5-ASA | 5 (10,00) | 29 (69,05) | - | |
| Esteroides | 5 (10,00) | 7 (16,66) | - | |
| Nenhuma | 5 (10,00) | 4 (9,52) | - | |
| **Cirurgias** n (%)[1] | | | | |
| Não | 34 (68,00) | 35 (83,30) | - | 0,091 |
| Sim | 16 (32,00) | 7 (16,70) | - | |
| **IMC Kg/m²** n (%)[1] | | | | |
| Desnutrição | 4 (8,00) | 4 (9,52) | 1 (2,04) | 0,374 |
| Eutrofia | 15 (30,00) | 12 (28,57) | 19 (38,78) | |
| Sobrepeso | 18 (36,00) | 20 (47,62) | 17 (34,69) | |
| Obesidade grau I | 12 (24,00) | 4 (9,52) | 7 (14,29) | |
| Obesidade grau II | 0 (0,00) | 1 (2,38) | 3 (6,12) | |
| Obesidade grau III | 1 (2,00) | 1 (2,38) | 2 (4,08) | |
| **Perímetro da cintura cm** n (%)[1c] | | | | |
| Com risco | 40 (60,00) | 26 (61,90) | 32 (65,31) | 0,859 |
| Sem risco | 20 (40,00) | 16 (38,00) | 17 (34,69) | |

Legenda: DP: Desvio padrão; DC: Doença de Crohn; RCU: Retocolite ulcerativa; IMC: Índice de massa corporal. 1: Teste qui-quadrado de Pearson; 2: ANOVA One-Way; 3: Teste T-Student. *: Significância estatística ($p$<0,05); [a]: Segundo Classificação de Montreal (SILVERBERG et al., 2005); [b]: Isoladas ou combinadas. [c]: Segundo WHO, 2011 para risco aumentado de complicações metabólicas.

Tabela 2. Consumo alimentar de pacientes com DC na atividade e em remissão e no grupo controle.

| Nutrientes | DC atividade (n = 19) | DC remissão (n = 31) | p valor | Controle (n = 49) | p valor |
|---|---|---|---|---|---|
| **Energia (kcal/kg)** | 21,93[a] (14,57; 31,72) | 22,79[a] (18,43; 34,22) | 0,3738[1] | 26,03[a] (19,91; 30,79) | 0,5197[2] |
| **Proteína (% do VET)** | 19,7[b] (2,64) | 18,68[b] (2,11) | 0,1338[3] | 18,51[b] (2,34) | 0,961[4] |
| **Proteína (g/kg)** | 1,06[a] (0,78; 1,44) | 1,04[a] (0,80; 1,24) | 0,8651[1] | 1,08[a] (0,88; 1,38) | 0,8694[2] |
| **Carboidrato (% do VET)** | 50,91[b] (3,59) | 50,14[b] (2,90) | 0,4121[3] | 49,63[b] (4,44) | **0,020*[4]** |
| **Açúcar (% do VET)** | 9,85[b] (3,88) | 10,67[b] (2,89) | 0,3938[3] | 9,49[b] (3,69) | 0,425[4] |
| **Fibras (g)** | 17,09[a] (11,28; 25,65) | 19,59[a] (13,03; 28,93) | 0,4125[1] | 18,21[a] (15,25; 23,47) | 0,9081[2] |
| **Lipídio (% do VET)** | 29,81[b] (2,92) | 31,36[b] (2,41) | **0,0463*[3]** | 31,91[b] (3,55) | 0,057[4] |
| **AGT (% do VET)** | 0,92[a] (0,75; 1,06) | 1,11[a] (0,94; 1,29) | **0,0067*[1]** | 0,92[a] (0,7; 1,42) | 0,4624[2] |
| **AGS (% do VET)** | 11,11[a] (10,32; 12,28) | 12,01[a] (11,27; 12,86) | 0,0538[1] | 12,23[a] (10,95; 12,83) | 0,4667[2] |
| **AGMI (% do VET)** | 9,66[a] (9,24; 11,16) | 10,79[a] (10,34; 11,61) | **0,0102*[1]** | 10,71[a] (9,76; 12,25) | 0,3648[2] |
| **AGPI (% do VET)** | 6,12[b] (0,48) | 6,13[b] (0,62) | 0,9907[3] | 6,36[b] (0,73) | 0,077[4] |
| **AGPI n3 (% do VET)** | 0,48[a] (0,39; 0,54) | 0,59[a] (0,5; 0,66) | **0,0056*[1]** | 0,55[a] (0,49; 0,62) | 0,6692[2] |
| **AGPI n6 (% do VET)** | 4,53[b] (0,39) | 4,88[b] (0,58) | **0,0251*[3]** | 4,74[b] (0,68) | 0,107[4] |
| **AGPI n3 (g)** | 0,69[a] (0,62; 0,86) | 1,21[a] (0,91; 1,56) | **0,0001*[1]** | 1,02[a] (0,73; 1,34) | 0,6618[2] |
| **AGPI n6 (g)** | 7,28[a] (4,98; 8,58) | 9,97[a] (7,46; 12,72) | **0,0032*[1]** | 9,32[a] (6,59; 11,63) | 0,4906[2] |
| **Razão n6/n3 (g)** | 9,75[b] (2,21) | 8,49[b] (1,77) | **0,0312*[3]** | 9,64[b] (3,10) | **0,004*[4]** |
| **Colesterol (mg)[2]** | 211,63[a] (172,09; 346,24) | 307,66 [a] (231,83; 419,59) | 0,0674[1] | 318,5[a] (206,69; 424,1) | 0,8011[2] |

| Nutrientes | DC atividade (n = 19) | DC remissão (n = 31) | p valor | Controle (n = 49) | p valor |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sódio (mg)** | 1468,20[b] (528,08) | 1903,80[b] (558,56) | **0,0088*[3]** | 1705,92[b] (670,19) | 0,331[4] |
| **Ferro (mg)** | 9,97[a] (8,01; 11,01) | 11,00[a] (9,20; 13,15) | 0,0769[1] | 10,48[a] (7,37; 12,44) | 0,6292[2] |
| **Potássio (mg)** | 1702,41[a] (1525,99; 1913,45) | 2065,38[a] (1706,52; 2861,74) | 0,0589[1] | 1980,12[a] (1740,22; 2505,81) | 0,4972[2] |
| **Cálcio (mg)** | 463,19[a] (372,5; 584,66) | 551,24[a] (445,16; 714,54) | **0,0467*[1]** | 562,71[a] (415,63; 702,5) | 0,4089[2] |
| **Magnésio (mg)** | 177,39[a] (154,26; 214,45) | 221,30[a] (164,7; 311,13) | 0,0951[1] | 205,03[a] ( 164,8; 251,48) | 0,8915[2] |
| **Selênio (mg)** | 73,87[a] (60,85; 84,77) | 82,05[a] (66,23; 104,67) | 0,0951[1] | 74,25[a] (56,36; 110,94) | 0,6694[2] |
| **Fósforo (mg)** | 829,79[a] (719,28; 1097,77) | 1030,63[a] (845,24; 1264,17) | **0,0301*[1]** | 996,01[a] (832,82; 1217,71) | 0,5519[2] |
| **Zinco (mg)** | 8,63[a] (7,40; 10,22) | 9,54[a] (8,24; 11,62) | 0,1588[1] | 9,22[a] (7,79; 11,38) | 0,9025[2] |
| **Vitamina A (mcg)** | 329,75[a] (247,68; 494,80) | 425,15[a] (289,62; 523,37) | 0,2588[1] | 385,3[a] (331,52; 535,26) | 0,3648[2] |
| **Vitamina C (mg)** | 46,58[a] (31,82; 108,66) | 50,67[a] (33,47; 103,23) | 0,9920[1] | 68,7[a] (4169; 111,31) | 0,2260[2] |
| **Vitamina E (mg)** | 3,52[a] (2,53; 5,60) | 4,22[a] (3,50; 5,16) | 0,0912[1] | 4,45[a] (3,43; 5,45) | 0,2273[2] |
| **Vitamina B1 (mg)** | 1,11[b] (0,37) | 1,29[b] (0,43) | 0,1336[3] | 1,30[b] (0,59) | **0,014*[4]** |
| **Vitamina B2 (mg)** | 1,42[b] (0,56) | 1,65[b] (0,49) | 0,1311[3] | 151,00[b] (0,51) | 0,921[4] |
| **Vitamina B3 (mg)** | 15,51[a] (12,54; 18,27) | 18,63[a] (14,52; 21,91) | 0,0645[1] | 16,67[a] (13,93; 19,65) | 0,4906[2] |
| **Vitamina B6 (mg)** | 1,20[a] (1,00; 1,49) | 1,34[a] (1,13; 1,63) | 0,1312[1] | 1,22[a] (1,08; 1,44) | 0,2858[2] |
| **Vitamina B9 (mcg)** | 168,61[a] (109,90; 243,14) | 182,61[a] (148,93; 234,52) | 0,5421[1] | 177,86[a] (134,36; 223,82) | 0,5473[2] |
| **Vitamina B12 (mcg)** | 3,66[a] (2,12; 4,18) | 4,03[a] (2,73; 5,20) | 0,2673[1] | 3,55[a] (2,37; 4,33) | 0,4290[2] |

Legenda: DC: doença de Crohn; AGT: ácidos graxos *trans*; AGS: ácidos graxos saturados; AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poli-insaturados; VET: valor energético total. **a**: mediana (mínimo e máximo); **b**: média ± desvio padrão; **1**: Mann Whitney; **2**: Kruskal Wallis, seguido de Bonferroni; **3**: Teste T de Student; **4**: ANOVA, seguido de Bonferroni. (*) significância estatística: $p<0,05$.

| Nutrientes | RCU atividade (n = 17) | RCU remissão (n = 25) | p valor | Controle (n = 49) | p valor |
|---|---|---|---|---|---|
| **Energia (kcal/kg)** | 23,01[a] (20,66; 32,74) | 24,26[a] (21,33; 26,37) | 0,6724[1] | 26,03[a] (19,91; 30,79) | 0,6906[2] |
| **Proteína (% do VET)** | 18,12[a] (16,18; 19,33) | 18,60[a] (17,8; 19,60) | 0,4050[1] | 18,59[a] (16,98; 19,78) | 0,7411[2] |
| **Proteína (g/kg)** | 1,02[a] (0,86; 1,44) | 1,12[a] (0,95; 1,3) | 0,7682[1] | 1,08[a] (0,88; 1,38) | 0,6385[2] |
| **Carboidrato (% do VET)** | 51,08[b] (1,62) | 51,92[b] (0,52) | 0,5691[3] | 49,63[b] (4,44) | 0,767[4] |
| **Açúcar (% do VET)** | 8,82[a] (7,12; 11,29) | 9,72[a] (8,41; 12,36) | 0,3836[1] | 9,04[a] (7,42; 12,06) | 0,5719[2] |
| **Fibras (g)** | 18,15[a] (16,11; 24,68) | 19,16[a] (15,76; 22,94) | 0,7294[1] | 18,21[a] (15,25; 23,47) | 0,9811[2] |
| **Lipídio (% do VET)** | 30,35[b] (1,33) | 29,36[b] (0,51) | 0,4337[3] | 31,91[b] (3,55) | 0,447[4] |
| **AGT (% do VET)** | 1,10[b] (0,08) | 0,97[b] (0,06) | 0,1687[3] | 1,03[b] (0,42) | **0,036*[4]** |
| **AGS (% do VET)** | 11,30[b] (0,50) | 11,05[b] (0,31) | 0,6561[3] | 11,94[b] (1,31) | 0,057[4] |
| **AGMI (%)** | 9,82[b] (0,63) | 9,65[b] (0,26) | 0,7710[3] | 11,13[b] (2,02) | 0,662[4] |
| **AGPI (% do VET)** | 6,13[b] (0,26) | 6,13[b] (0,14) | 0,9898[3] | 6,36[b] (0,73) | 0,295[4] |
| **AGPI n3 (% do VET)** | 0,43[a] (0,39; 0,61) | 0,51[a] (0,44; 0,67) | 0,2232[1] | 0,55[a] (0,49; 0,62) | 0,4075[2] |
| **AGPI n6 (% do VET)** | 4,47[a] (3,87; 5,08) | 4,69[a] (4,29; 4,86) | 0,7978[1] | 4,77[a] ( 4,41; 5,22) | 0,1334[2] |
| **AGPI n3 (g)** | 0,88[a] (0,66; 1,14) | 0,93[a] (0,79; 1,16) | 0,5050[1] | 1,02[a] (0,73; 1,34) | 0,4282[2] |
| **AGPI n6 (g)** | 8,87[b] (3,89) | 8,408[b] (2,66) | 0,6455[3] | 9,54[b] (3,88) | 0,191[4] |
| **Razão n6/n3 (g)** | 9,59[b] (2,33) | 8,70[b] (2,66) | 0,2695[3] | 9,64[b] (3,09) | 0,199[4] |
| **Colesterol (mg)** | 241,54[a] (210,02; 304,46) | 283,69[a] (219,69; 351,44) | 0,4810[1] | 318,5[a] (206,69; 424,10) | 0,2970[2] |

Tabela 3. Consumo alimentar de pacientes com RCU na atividade e em remissão e no grupo controle.

| Nutrientes | RCU atividade (n = 17) | RCU remissão (n = 25) | p valor | Controle (n = 49) | p valor |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sódio (mg)** | 1690,04[a] (1338,36; 1958,85) | 1651,61[a] (1424,92; 2343,14) | 0,8077[1] | 1639,59[a] (1236,66; 1908,55) | 0,6644[2] |
| **Ferro (mg)** | 10,80[a] (9,45; 12,53) | 10,51[a] (8,44; 12,38) | 0,5817[1] | 10,48[a] (7,37; 12,44) | 0,3790[2] |
| **Potássio (mg)** | 2183,34[b] (141,83) | 2037,74[b] (102,12) | 0,3975[3] | 2109,90[b] (716,01) | 0,065[4] |
| **Cálcio (mg)** | 580,37[b] (64,31) | 631,63[b] (56,72) | 0,5585[3] | 584,27[b] (222,74) | 0,169[4] |
| **Magnésio (mg)** | 230,25[a] (187,99; 240,19) | 233,92[a] (183,36; 261,79) | 0,9082[1] | 205,03[a] (164,80; 251,48) | 0,3599[2] |
| **Selênio (mg)** | 86,57[a] (67,51; 112,68) | 69,85[a] (56,82; 91,94) | 0,4196[1] | 74,25[a] (56,36; 110,94) | 0,9303[2] |
| **Fósforo (mg)** | 1080,34[b] (78,09) | 1077,93[b] (63,19) | 0,9809[3] | 1038,15[b] (344,72) | 0,545[4] |
| **Zinco (mg)** | 9,61[a] (8,05; 10,95) | 9,56[a] (7,78; 9,88) | 0,5642[1] | 9,22[a] (7,79; 11,38) | 0,9461[2] |
| **Vitamina A (mcg)** | 481,21[b] (52,39) | 411,75[b] (29,97) | 0,2249[3] | 612,42[b] (744,55) | < **0,0001*[4]** |
| **Vitamina C (mg)** | 74,70[a] (46,1; 95,23) | 54,98[a] (31,37; 78,02) | 0,3366[1] | 68,70[a] (41,69; 111,31) | 0,3641[2] |
| **Vitamina E (mg)** | 4,18[a] (3,02; 5,83) | 3,92[a] (3,11; 5,73) | 0,9387[1] | 4,45[a] (3,43; 5,45) | 0,3101[2] |
| **Vitamina B1 (mg)** | 1,24[a] (1,08; 1,51) | 1,13[a] (1,01; 1,59) | 0,5134[1] | 1,15[a] (0,98; 1,37) | 0,3833[2] |
| **Vitamina B2 (mg)** | 1,50[b] (0,11) | 1,65[b] (0,10) | 0,3630[3] | 1,51[b] (0,51) | 0,791[4] |
| **Vitamina B3 (mg)** | 19,27[b] (1,37) | 18,79[b] (1,26) | 0,8030[3] | 16,84[b] (5,37) | 0,481[4] |
| **Vitamina B6 (mg)** | 1,20[a] (1,16; 1,60) | 1,24[a] (1,12; 1,65) | 0,7681[1] | 1,22[a] (1,08; 1,44) | 0,2860[2] |
| **Vitamina B9 (mcg)** | 190,95[a] (156,85; 215,14) | 148,82[a] (111,18; 250,38) | 0,4050[1] | 177,86[a] (134,36; 223,82) | 0,8112[2] |
| **Vitamina B12 (mcg)** | 4,20[b] (0,49) | 4,35[b] (0,39) | 0,8145[3] | 3,62[b] (1,75) | 0,449[4] |

Legenda: RCU: retocolite ulcerativa; AGT: ácidos graxos *trans*; AGS: ácidos graxos saturados; AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poli-insaturados; VET: valor energético total. **a**: mediana (mínimo e máximo); **b**: média ± desvio padrão; **1**: Mann Whitney; **2**: Kruskal Wallis, seguido de Bonferroni; **3**: Teste T de Student; **4**: ANOVA, seguido de Bonferroni. (*) significância estatística: $p<0,05$.

**Comentado [C2]:** DP maior que média porque tem muito outlier, por isso a significância estatística

**ARTIGO 2**

# VARIANTES DO GENE FADS2 EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM INGESTÃO DE LIPÍDIOS: UM ESTUDO PILOTO


RESUMO

**OBJETIVOS:** Avaliar a frequência do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs174575 do gene FADS2 em uma subpopulação de indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII) e controle e relacionar com aspectos clínicos, antropométricos e ingestão lipídica. **MÉTODOS:** Foram selecionados 92 participantes com DII, sendo 50 com doença de Crohn (DC), 42 com retocolite ulcerativa (RCU) e 49 controles, com idade entre 20 e 65 anos, atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Foram obtidos dados clínicos, sociodemográficos, índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura, além de realizadas a anamnese alimentar e a análise genotípica. Amostras de saliva dos voluntários (DC n = 50; RCU n= 42; Controle n=21), foram utilizadas para extração do DNA, seguida de genotipagem por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. As informações referentes ao consumo alimentar foram obtidas mediante aplicação de 3 recordatórios de 24 horas, analisadas pelo programa Dietbox e estimadas por meio do *Multiple Source Method* (MSM). As análises estatísticas foram realizadas no software STATA® versão 13.0. Para verificação da homogeneidade da variabilidade genética foi empregado o teste Hardy-Weinberg. Os resultados da distribuição genotípica foram expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%). O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para análise de variáveis qualitativas e teste Mann Whitney para comparação de variáveis contínuas entre os grupos sem (CC) polimorfismo e com (CG e GG) polimorfismo, sendo considerada significância estatística quando $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Foi possível observar que a amostra era composta prioritariamente por mulheres, com localização principalmente ileocolônica para DC e pancolite para RCU, além de prevalência de excesso de peso nos grupos DII. A frequência alélica do polimorfismo rs174575 ocorreu em 48% na DC e 50% RCU e não diferiu do grupo controle. Foi constatado possível relação da presença do polimorfismo com as variáveis peso (p=0,021) e IMC (p=0,031) no grupo RCU. O consumo de lipídios totais e dos diferentes tipos de ácidos graxos não se associou ao polimorfismo na DII. **CONCLUSÃO:** Neste estudo piloto a frequência de distribuição alélica do gene FADS2 no grupo DII é semelhante ao controle e aparentemente não interfere no consumo lipídico. Em indivíduos com RCU é possível que o SNP rs174575 influencie o peso corporal, contribuindo para o IMC mais baixo. Estudos adicionais são necessários para elucidar o possível impacto do polimorfismo rs174575 sobre a suscetibilidade à DII e prognóstico da doença.



Palavras-chave: doença inflamatória intestinal, FADS, perfil dos ácidos graxos, genética, dieta.

**VARIANTS OF THE FADS2 GENE IN INDIVIDUALS WITH INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASE AND THEIR RELATIONSHIP WITH LIPID INGESTION: A PILOT STUDY**

ABSTRACT:

**OBJECTIVES:** To evaluate the frequency of single nucleotide polymorphism (SNP) rs174575 of the FADS2 gene in a subpopulation of individuals with inflammatory bowel disease (IBD) and control and to relate it to clinical, anthropometric and lipid intake. **METHODS**: 92 participants with IBD were selected, 50 with Crohn's disease (CD), 42 with ulcerative colitis (RCU) and 49 controls, aged between 20 and 65 years, attended at Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Clinical and sociodemographic data, body mass index (BMI), waist circumference were obtained, in addition to food anamnesis and genotypic analysis. Saliva samples from the volunteers (DC n = 50; RCU n = 42; Control n = 21), were used for DNA extraction, followed by genotyping using the polymerase chain reaction (PCR) technique in real time. Information regarding food consumption was obtained by applying 3 24-hour recalls, analyzed by the Dietbox program and estimated using the Multiple Source Method (MSM). Statistical analyzes were performed using STATA® software version 13.0. To verify the homogeneity of genetic variability, the Hardy-Weinberg test was used. The results of the genotypic distribution were expressed in absolute (n) and relative (%) frequency. Pearson's chi-square test was used to analyze qualitative variables and Mann Whitney test to compare continuous variables between groups without (CC) polymorphism and with (CG and GG) polymorphism, with statistical significance when $p < 0.05$. **RESULTS**: It was possible to observe that the sample consisted mainly of women, with mainly ileocolonic localization for CD and pancolitis for UC, in addition to the prevalence of excess weight in the DII groups. The allele frequency of the rs174575 polymorphism occurred in 48% in CD and 50% UC and did not differ from the control group. A possible relationship was found between the presence of the polymorphism and the variables weight ($p = 0.021$) and BMI ($p = 0.031$) in the RCU group. The consumption of total lipids and different types of fatty acids was not associated with polymorphism in IBD. **CONCLUSION**: In this pilot study, the frequency of allele distribution of the FADS2 gene in the DII group is similar to the control and apparently does not interfere with lipid consumption. In individuals with UC, it is possible that the SNP rs174575 influences body weight, contributing to a lower BMI. Additional studies are needed to elucidate the possible impact of the rs174575 polymorphism on susceptibility to IBD and disease prognosis.

Keywords: inflammatory bowel disease, FADS, fatty acid profile, genetics, diet.

## 1. Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma enfermidade autoimune representada por condições inflamatórias crônicas e idiopáticas no trato gastrointestinal (TGI) e podendo cursar com períodos entre recidiva e remissão [1,2]. Suas principais manifestações são a doença de Crohn (DC), com lesões que atingem qualquer extensão do TGI e geralmente com comprometimento de todas os níveis da parede intestinal, e a retocolite ulcerativa (RCU), que apresenta inflamação difusa e inespecífica e atinge regiões da mucosa e submucosa do cólon e do reto [3].

Essa doença tem crescido substancialmente, atingindo não só países desenvolvidos como também os em desenvolvimento [4-12], com etiopatogênese ainda não esclarecida, entretanto, já evidenciando aspectos multifatoriais como ambientais, genéticos, microbiota intestinal e resposta imunológica [13,14]. Dentre os ambientais, a alimentação é considerada um elemento importante na patogênese e prognóstico DII, onde se destaca o descontrole do consumo de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) potencialmente maléfico na regulação imunológica e na inflamação [15].

A dieta ocidental possui uma relação desproporcional de AGPI da série n6 e n3, que alcançam entre 10:1 a 20:1 e podendo chegar até a 50:1, valores esses muito discrepantes do valor ideal de 4:1 [16, 17]. Essa realidade tem potencial de influenciar a via de metabolização, por processo de dessaturação e enlongação de AGPI, realizados pelas enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturase, e corroborar em competição pelos sítios de incorporação tecidual. Diante disso, o tipo de ácido graxo ingerido tem papel determinante para o direcionamento da resposta inflamatória, principalmente se somada a alterações de genes do metabolismo lipídico [17-19].

Os genes envolvidos na biossíntese dos AGPI n6 (ácido linoleico) e n3 (ácido alfa linolênico), a citar ácidos graxos dessaturase (FADS: *Fatty Acid Desaturase*) dos tipos 1 e 2, responsáveis por codificarem respectivamente as enzimas Δ-5 e Δ-6 dessaturase influenciam diretamente nas concentrações de ácido araquidônico (AA: *Arachidonic acid*), ácido eicosapentaenoico (EPA: *eicosapentaenoic acid*) e ácido docosahexaenoico (DHA: *docosahexaenoic acid*), e por consequência na síntese de mediadores inflamatórios [20-23]. Destaca-se que a via de metabolização de AGPI n6 está relacionada à secreção de moléculas altamente inflamatórias como, por exemplo a prostaglandina E2 (PGE2) e o leucotrieno B4 (LTB4), enquanto que a via do AGPI n3 leva a geração de protectinas, resolvinas e outros fatores endógenos com menor potencial inflamatório na DII [24,25].

Estudos de associação genômica ampla (GWAS: *genome-wide association studies*) têm descrito a presença de alterações genéticas dos FADS, com a substituição de um único nucleotídeo na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA: *deoxyribonucleic acid*), chamada de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP: *single nucleotide polymorphism*) [26, 27]. Essa modificação de alelos, seja de caráter dominante ou recessivo, pode alterar a funcionalidade dos FADS, e se vinculada a uma dieta de proporção desequilibrada de AGPI n6/n3, poderia influenciar na cascata inflamatória já muito presente na DII [28,29].

A associação da ingestão de AGPI n6 e n3 com polimorfismo do gene FADS é frequentemente vista em outras doenças [30-35] - como esquizofrenia, câncer, depressão, doenças cardiovasculares, síndrome do ovário policístico e diabetes tipo 2 - , porém, ainda são poucos os estudos que abordam essa temática na DII, além de não existir consenso acerca de quais SNP dos genes FADS possuem interação com os ácidos graxos [16,24,36,37]. Dentre esses estudados na DII, o SNP rs174575 do gene correspondente ao FADS2 é um dos mais pesquisados, embora os achados ainda sejam preliminares. Diante disso, torna-se importante avaliar a frequência do polimorfismo rs174575 no gene FADS2 em indivíduos com DII, abrangendo sua relação com aspectos clínicos, antropométricos e a ingestão lipídica.

## 2. Métodos

Sujeitos da pesquisa

Foi realizado estudo de desenho transversal envolvendo uma amostra de conveniência com participantes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), situado no Rio de Janeiro, Brasil, em que foram recrutados entre julho de 2019 a março de 2020. A pesquisa seguiu as normas previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada pelo Comitê de Ética da Instituição, sob número 12911919.6.0000.5257, com devida explicação do termo de consentimento a todos os voluntários para posterior assinatura.

Foram elegíveis ao estudo adultos de ambos os sexos e com idade entre 20 e 65 anos. No caso dos voluntários que apresentavam DII, houve a seleção daqueles com diagnóstico prévio de no mínimo 6 seis meses com base na averiguação clínica, radiológica, endoscópica e histológica [38] em acompanhamento no ambulatório de gastroenterologia do HUCFF. Para aqueles que formaram o grupo controle, o recrutamento ocorreu no ambulatório de clínica médica do mesmo hospital, sendo incluídos somente os que não apresentavam DII, nem

possuíam familiares de 1º grau com a doença em questão e sintomatologia que pudesse manifestar qualquer semelhança aparente.

Como critério de exclusão pode-se destacar ressecção do íleo terminal, infecções intestinais e/ou por HIV (vírus da imunodeficiência humana), outras doenças intestinais imunomediadas, neoplasias, megacólon tóxico, cirurgia bariátrica, gestantes e lactantes, hospitalização atual, etilistas crônicos (ingestão de etanol superior a 20g/dia para mulheres e 40 g/dia para homens), uso de anti-inflamatórios e suplementação de AG antes da inclusão do estudo [39-41].

Informações sociodemográficas e clínicas

A caracterização da população do estudo foi feita por entrevistas e consulta aos prontuários por profissionais treinados. Para os indivíduos com DII foram coletadas informações clínico-demográficas como sexo, idade, histórico de tabagismo, idade ao diagnóstico, atividade, localização e comportamento da doença, presença de doenças autoimunes, medicamentos e cirurgias relacionados à doença. Para os indivíduos que participaram do grupo controle, os mesmos critérios foram utilizados, excluindo os dados específicos sobre a DII.

Para aqueles que tinham o diagnóstico de DC, a localização - TGI superior, ileal, colônica e ileocolônica, com ou sem presença de doença perianal- e fenótipo - inflamatório, estenosante e penetrante- foram avaliados por meio da Classificação de Montreal [42]. Para os com RCU, a mesma classificação foi utilizada para caracterização da localização em proctite, proctossigmoidite, colite esquerda e pancolite.

Quanto à gravidade da doença, dividida em remissão, composta por pacientes estáveis clinicamente, e atividade, constituída por indivíduos com grau leve, moderado e grave, foram utilizados os índices de atividade doença de Harvey-Bradshaw e de Mayo parcial, para DC e RCU, respectivamente [43,44].

Avaliação antropométrica

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- **Peso:** identificado em balança tipo plataforma antropométrica manual da marca Welmy®, modelo R-110, com precisão de 1 mm e capacidade de 150 kg, conforme padronização [45];
- **Estatura**: medida com auxílio de estadiômetro de haste móvel acoplado a balança, com

participante adequadamente posicionado [45];

- **Índice de massa corporal (IMC)**: calculado com base na razão entre o peso e o quadrado da estatura de cada participante, sendo o valor obtido classificado conforme a Organização Mundial da Saúde [46] para adultos e idosos;
- **Perímetro da cintura**: medido com fita inextensível e inelástica da marca Sanny®, de 150 cm de comprimento e 0,1cm de precisão, posicionada no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca. Os resultados encontrados foram analisados pelo critério de risco cardiovascular, considerando aumentado para valores a partir de 94 cm para homens e 80 cm para mulheres e muito aumentado a partir de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres [47,48].

Estimativa da ingestão dietética

A ingestão alimentar dos voluntários foi coletada por meio de três recordatórios de 24 horas (R24h), relativo a dois dias típicos e um dia atípico de consumo [49], sendo o primeiro recordatório realizado presencialmente, no momento da participação do estudo e os outros dois restantes por contato telefônico [50], com intervalo de 10 dias entre os recordatórios. Foi utilizado álbum fotográfico de quantificação alimentar chamado *Globodiet* Brasil devidamente validado para assessorar na padronização e mensuração dos alimentos consumidos, e suas devidas quantidades, a fim de reduzir o viés de memória [51-52].

Após coletadas as informações de consumo, foi utilizado o programa Dietbox ® versão 3090, para inserção de alimentos e/ou preparações para contabilização da composição centesimal de acordo com os dados provenientes da Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO) [53], Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [54] e do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA: *United States Department of Agriculture*) [55]. Para estimar os valores de ingestão dos três dias do R24h foi utilizado o *Multiple Source Method* (MSM), com o objetivo de averiguar a variabilidade da ingestão alimentar uma vez que, esse método permite diminuir o viés de medição e refletindo em maior confiabilidade.

Extração do DNA e genotipagem

O material genético dos participantes foi obtido por meio da saliva, com consequente extração do DNA mediante emprego da técnica de extração de Aidar e Line [56]. Para

genotipagem utilizou-se a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), em tempo real, por meio do kit TaqMan (Termofisher®), sendo utilizados 5 µL do MasterMix, 0,25 µL da Sonda TaqMan específica para o SNP rs174575 do gene FADS2, 2,75 µL de água MiliQ e 2 µL do DNA extraído previamente. Todas as reações foram realizadas em duplicata e as soluções individualmente dispostas na placa, com seus poços previamente identificados e vedados, para inserção no equipamento Step One (Applied Biosystems®) e posterior identificação da presença de polimorfismos.

Análise estatística

O teste *Shapiro Wilk* foi utilizado para reconhecimento da normalidade das variáveis contínuas. Para avaliação dos polimorfismos dos genes FADS foi empregado o teste de equilíbrio Hardy-Weinberg, considerado padrão ouro para verificação da homogeneidade da frequência alélica. Os resultados da distribuição genotípica foram expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%). O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para análise de variáveis qualitativas e teste Mann Whitney para comparação de variáveis contínuas entre os grupos sem (CC) polimorfismo e com (CG e GG) polimorfismo.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software STATA® versão 13.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA), e considerados estatisticamente significativos os resultados quando $p < 0,05$.

## 3. Resultados

O estudo selecionou 141 voluntários, 50 com DC, 42 com RCU e 49 do grupo controle. Não houve diferença significativa quanto à distribuição por sexo (p=0,076) mas, com prevalência maior do sexo feminino nos três grupos, idade (p=0,847), tabagismo (p=0,225), doença autoimune (p=0,057) e idade ao diagnóstico para os grupos DII (p=0,138).

A respeito da estratificação por faixas de prognóstico de idade, foi observado no grupo DC 7 pacientes (14%) que iniciaram a doença com 16 anos ou menos, 35 (70%) entre 17 e 40 anos e 8 (16%) pacientes com mais de 40 anos. Já no grupo RCU, distribuição de 4 (9,5%) voluntários menores ou iguais a 16 anos, 23 (54,8%) com 17 a 40 anos e 15 (35,7%) maiores de 40 anos.

No grupo DC, verificou-se que a localização ileocolônica ocorreu em mais da metade dos pacientes (n = 35; 70%), com predomínio de fenótipo penetrante (n = 21; 42%), e presença da doença perianal em 20% (n = 10) dos participantes. No grupo RCU, a maioria dos pacientes apresentou pancolite (n = 14; 33,34%), seguido de proctite (n = 11; 26,2%) e proctite (n = 10; 23,8%).

A estratificação segundo a atividade de doença demonstrou que a maioria dos pacientes, no momento da inclusão do estudo, estava em remissão clínica (n=31; 62% do grupo DC e n=25; 59,52% do grupo RCU) e em uso predominante de imunossupressores para DC (n=29; 58%) e derivados 5-ASA para RCU (n=29; 69,05%). Vale destacar que foi possível observar significância estatística importante (p <0,001) quanto ao uso de terapia conjunta principalmente para o grupo DC, quando comparado com o RCU que utiliza em maior frequência a monoterapia.

Quanto aos casos de cirurgia, não houve significado estatístico, com maior frequência de voluntários sem acometimento cirúrgico (n=34; 68% para DC e n=35; 83,3%, para RCU). Quando presentes em decorrência de complicações clínicas, as cirurgias ocorreram principalmente em região duodenal, perianal e colônica. Nos três grupos estudados houve predomínio majoritariamente de não fumantes. A presença de doenças autoimunes foi semelhante entre os grupos DII e controle.

O valor médio do IMC não diferiu entre as amostras, sendo prevalência maior de sobrepeso na RCU (47,6%) que no controle (34,69%). No grupo DC observou-se maior número indivíduos com obesidade grau 1 (n=12) totalizando 24% da população, enquanto no grupo RCU e controle estes valores foram de 9,52% e 14,29%, respectivamente. A variável perímetro da cintura foi elevada e semelhante nos três grupos indicando risco de complicação metabólica na população do estudo.

Para avaliação do polimorfismo houve a quantificação de todo o grupo amostral para DC e RCU e, no caso do grupo controle, somente foi possível avaliar 21 dos 49 voluntários por razões técnicas. Os resultados foram divididos em dois grupos: sem polimorfismo, caracterizado pelo alelo selvagem (CC) e com polimorfismo, contendo os alelos polimórficos (CG + GG), como podem ser vistos na tabela 1.

Em relação a frequência genotípica para o SNP rs174575 observou-se que a presença de polimorfismo (CG + GG) ocorreu em aproximadamente metade da amostra no indivíduos com DII, sendo 48% na DC e 50% na RCU, enquanto este percentual foi de 28,6% na grupo

controle, entretanto sem diferença na distribuição alélica entre os grupos (tabela 1). No caso dos indicadores antropométricos e clínicos, listados na tabela 2, foi possível observar significância estatística na comparação dos subgrupos RCU sem e com polimorfismo para as variáveis IMC (p=0,031) e peso (p=0,021). As demais variáveis clínicas e antropométricas não diferiram em nenhum dos grupos estudados conforme a presença ou ausência do polimorfismo.

Não houve diferença estatística entre consumo de lipídios totais, tipos de ácidos graxos e razão de AGPI n6/3 na comparação entre os grupos sem e com polimorfismo tanto na DC (tabela 3) quanto na RCU (tabela 4).

## 4. Discussão

O presente estudo piloto teve como objetivo averiguar a frequência do polimorfismo rs174575 do gene FADS2 em uma subpopulação de indivíduos com DII e grupo controle e relacionar aos aspectos clínicos, antropométricos e ingestão lipídica. Como principais resultados, foi possível observar que a frequência do SNP rs174575 não diferiu entre os grupos. Adicionalmente observamos associação do polimorfismo com as variáveis peso e IMC no grupo RCU, mas não com o consumo geral de lipídios nos diferentes grupos.

O papel do gene FADS2, relacionado principalmente na atuação da enzima delta-6-desaturase, é de grande importância para formação de ligações duplas em ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa em que ocorrem vários processos de desaturação nos precursores n3 (ácido alfa linolênico - ALA) e n6 (ácido linoleico - AL) para a biossíntese dos seus respectivos metabólitos EPA, DHA e AA [57-60]. Entretanto, quando esse gene sofre alguma alteração, como no caso da presença de polimorfismos, isso pode influenciar na expressão e/ou atividade enzimática [37].

Em nosso estudo a presença do polimorfismo rs174575 gene FADS2 ocorreu em aproximadamente metade da amostra dos indivíduos DII (DC = 48% e RCU =50%). A literatura é bastante limitada para a comparação deste resultado em função de investigações desta natureza serem relativamente recentes. Entretanto, cabe o paralelo com o estudo conduzido por Ananthakrishnan et al. [36] em Boston, Massachusetts, que encontrou frequências aproximadas deste polimorfismo em 21% na DC e 27,5% na RCU. Para além das diferenças genotípicas entre populações estudadas e de nossa reduzida amostra, destacamos que a proporcionalidade no número de casos DII para indivíduos controle no estudo americano foi superior a 1:3, o que pode justificar a disparidade dos nossos resultados de frequência do SNP.

No caso do nosso estudo não foi possível observar associação entre o polimorfismo do gene FADS2 (rs174575) com a ingestão lipídica. No estudo de Costea et al. [16], com uma população de 182 casos de DC e 250 controles pediátricos canadenses, objetivando investigar se variantes de genes que controlam metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados (CYP4F3, FADS1 e FADS2) junto com a proporção da dieta de AGPI n6/n3 confere suscetibilidade à DC. Os autores verificaram que crianças que consumiram uma maior proporção AGPI n6/n3 eram suscetíveis a DC se também fossem portadores de variantes dos genes CYP4F3 (rs1290617 e rs1290620) e FADS2 (rs11230815, rs17831757, rs968567 e rs174627). Não foi encontrada relação positiva com o rs174575 do gene FADS2 avaliado nesse estudo.

Ao avaliarmos a possível relação entre o alelo polimórfico com variáveis antropométricas, encontramos associação com peso corporal e IMC na RCU, tendenciando para valores reduzidos no subgrupo com polimorfismo. Não encontramos relação entre essas variáveis nos estudos com indivíduos DII, embora associações entre polimorfismos no gene FADS2 e IMC já tenham sido descritas na literatura em diferentes públicos. No caso do SNP do gene FADS2 rs174617, estudo realizado na Tunísia descreveu a presença do polimorfismo naqueles com maior IMC (sobrepeso e obesidade) [61]. Em uma população de crianças e adolescentes obesos, a presença do SNP rs1535 se relacionou ao maior peso e escore elevado de IMC, quando comparada com aqueles sem polimorfismo [62]. Estudo com mulheres gestantes avaliou 5 SNP do gene FADS2 e identificou que dois desses SNP (rs1535 e rs17583) influenciavam para risco elevado de IMC maior ou igual a 25 kg/m² [63].

Os dados deste estudo piloto não demonstram a associação da variabilidade genética com o consumo de lipídios. Entretanto, análises complementares do perfil plasmático dos ácidos graxos são necessárias para avaliar o possível impacto do polimorfismo rs174575 sobre o metabolismo lipídico, síntese de mediadores inflamatórios e/ou a suscetibilidade à DII.

Apesar do pioneirismo do estudo piloto, destacamos que a amostra limitada e a diferença no número de indivíduos por grupo são importantes limitações. Desta forma, a continuidade da pesquisa é fundamental para assegurar conclusões mais assertivas deste trabalho.

**Referências:**


1. STEINWURZ, F. Doenças inflamatórias intestinais. Revista Brasileira de Medicina, v.65, n.12, p 110-7, 2008.
2. ANBAZHAGAN, A. N. et al. MÖSSNER, J. Pathophysiology of IBD associated diarrhea. Tissue Barriers, e1463897, 2018.
3. MALOY, K. J.; POWRIE, F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. Nature, v. 474, n. 7351, p. 298-306, 2011.
4. NG, S.C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet, v. 390, n. 10114, p. 2769-78, 2017.
5. ZALTMAN, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? Caderno Saúde Pública, vol. 23, n. 5, p. 992-93, 2007.
6. SOUZA, M. M. et al. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 28, n. 3, p. 324-28, 2008.
7. VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. Arquivos de Gastroenterologia, v. 46, n. 1, p. 20-25, 2009.
8. OLIVEIRA, F. M.; EMERICK, A. P. C.; SOARES, E. G. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. Ciência e Saúde Coletiva, v. 15, n. 1, p. 1031-7, 2010.
9. TORRES, J. A. P., et al. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 31, n. 2, p. 115-9, 2011.
10. KLEINUBING-JUNIOR, H. et al. Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 24, n. 3, p. 200-3, 2011.
11. PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. World Journal of Gastroenterology, v. 21, n. 4, p. 1197-206, 2015.
12. SILVA, B. C. et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. BioMed Research International, v. 2015, p. 1-9, 2015.

13. SOUZA, H. S. P; FIOCCHI, C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, v. 13, n. 1, p. 13–27, 2016.

14. MA, X. et al. Intestinal Epithelial Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis: An Update Review. Frontiers in Immunology, v. 25, n. 8, p. 1-12, 2017.

15. SHORES, D. R. New insights into the role of fatty acids in the pathogenesis and resolution of inflammatory bowel disease. Inflamação intestinal, v. 17, n. 10, p. 2192-204, 2011.

16. COSTEA, I. et al. Interactions Between the Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Ratio and Genetic Factors Determine Susceptibility to Pediatric Crohn's Disease. Gastroenterology, v. 146, n. 4, p. 929–31, 2014.

17. ANDRADE, P. M. M.; CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. MN Metabólica, v.8, n. 3, p. 135-43, 2006.

18. PERINI, J. A. L. et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. Revista de Nutrição, v. 23, n. 6, p. 1075-86, 2010.

19. HUSSEY, B.; LINDLEY, M. R.; MASTANA, S. S. Omega 3 fatty acids, inflammation and DNA methylation: an overview. Clinical Lipidology, v. 12, n. 1, p. 24-32, 2017.

20. LATTKA, E. et al. Do FADS genotypes enhance our knowledge about fatty acid related phenotypes? Clinical Nutrition, v. 29, n. 3, p. 277-87, Jun., 2010.

21. LATTKA, E. et al. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. Current Opinion in Lipidology, v. 21, n. 1, p. 64-9, 2010.

22. SILVA, P. S; KORZENIK, J. R. Inflammatory bowel disease: a focus on the involvement of dietary fats. International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research, v. 2014, n.6, p. 19-25, 2014.

23. GREEN, N. et al. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. Nutrients, v. 11, n. 947, p. 1-13, 2019.

24. MARION-LETELLIER, R. et al. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches. Inflammatory Bowel Diseases v. 19, n. 3, p. 650-61, 2013.

25. SAKAMOTO, N. et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflammatory Bowel Diseases, v. 11, n. 2, p. 154-63, 2005.

26. JEZERNIKA, G.; POTOČNIKA, U. Comprehensive genetic study of fatty acids helps explain the role of noncoding inflammatory bowel disease associated SNPs and fatty acid metabolism in disease pathogenesis. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 130, p. 1-10, 2018.

27. WANG, L. et al. Fatty Acid Desaturase 1 (FADS1) gene polymorphisms control human hepatic lipid composition. Hepatology, v. 61, n. 1, p. 119-28, 2015.

28. TINTLE, N. L. et al. A genome-wide association study of saturated, mono- and polyunsaturated red blood cell fatty acids in the Framingham Heart Offspring Study. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 94, p. 65-72, 2015.

29. SCAIOLI, E.; LIVERANI, E.; BELLUZZI, A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. International Journal of Molecular Sciences, v. 18, n. 12, p. 1-23, 2017.

30. BURGHARDT, K. J. et al. Fatty acid desaturase gene polymorphisms and metabolic measures in schizophrenia and bipolar patients taking antipsychotics. Cardiovascular Psychiatry and Neurology, v. 2013, p. 1-15, 2013.

31. ZHANG, B. et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. Nature Genetics, v. 46, n. 6, p. 533-42, 2014.

32. YANG, Q. et al. Association of two polymorphisms in the FADS1/FADS2 gene cluster and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, v. 8, n. 6, p. 7318-31, 2015.

33. SUBLETTE, M. E. et al. Lack of association of SNPs from the FADS1-FADS2 gene cluster with major depression or suicidal behavior. Psychiatric Genetics, v. 26, n. 2, p. 81-86, 2016.

34. TIAN, Y. et al. FADS1-FADS2 gene cluster confers risk to polycystic ovary syndrome. Scientific Reports, v. 6, n. 21195, p. 1-8, 2016.

35. MANSOURI, V. et al. Association of polymorphism in fatty acid desaturase gene with the risk of type 2 diabetes in iranian population. Advanced Biomedical Research, v. 7, n. 98, p. 1-7, 2018.

36. ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Genetic polymorphisms in fatty acid metabolism modify the association between dietary n3: n6 intake and risk of ulcerative colitis: a prospective cohort study. Inflammatory Bowel Diseases, v. 23, n. 11, p. 1898-904, 2017.

37. IZADI, F. Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Variants in Crohn's Disease. Govaresh, v. 23, n. 3, p. 183-92, 2018.

38. SANDS, B. E. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology, v. 126, n. 6, p. 1518-32, 2004.

39. ELIA, P. P. et al. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. Arquivos de Gastroenterologia, v. 44, n. 4, p. 332-9, 2007.

40. VALÉRIO, F. B. Síndrome do intestino curto: aspectos nutrológicos e novas abordagens terapêuticas. Dissertação do Curso de Especialização em Nutrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2014;

41. ANDRIOLLI, C. et al. Avaliação da redução de excesso de peso e de carências nutricionais em pacientes pré e pós cirurgia bariátrica. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 11, n. 68, p. 738-47, 2017.

42. SILVERBERG, M.S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, v.19, n.5, p. 5A-36A, 2005.

43. HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M.A simple index of Crohn's disease activity. Lancet, v. 1, n. 8178, p. 1134-5, 1980.

44. SCHROEDER, K. W; TREMAINE, W. J; ILSTRUP, D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. New England Journal of Medicine, v. 317, n. 26, p. 1625-9, 1987.

45. LOHMAN, T. G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign. Human Kinetics Books, p.55-70, 1988.

46. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998.

47. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2011.

48. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília, 2011.

49. BEATON, G. H. et al. Source of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. Carbohydrate sources, vitamins, and minerals. American Journal of Clinical Nutrition, v. 37, n. 6, p. 986–95, 1983.

50. POSNER, B. M. et al. The validity of a telephone-administered 24-hour dietary recall methodology. American Journal of Clinical Nutrition, v. 36, n. 3, p. 546-53, 1982.

51. CRISPIM, S. P. et al. Manual Fotográfico de Quantificação Alimentar, 1. ed. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2017.

52. FERREIRA, G, R.; CRISPIM, S. P.; SILVA, D. G. Validação de fotos de porções alimentares utilizadas no recordatório de 24 horas Globodiet: viés de memória e fatores associados. Dissertação, Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, 2019.

53. TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS, TACO / NEPA – UNICAMP, 4ª. ed. revisada e ampliada, p. 161, Campinas: NEPAUNICAMP, 2011.

54. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Tabela de composição de alimentos. 4ª ed. Rio de Janeiro: IBGE. Estudo Nacional da Despesa Familiar - ENDEF; 2008-2009.

55. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA National Nutrient Database for Standard Reference, 2015.Disponível em: https://ndb.nal.usda.gov/. Acesso em: 14 ago. 2018.

56. AIDAR, M.; LINE, S. R. P. A simple and cost–effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. Brazilian Dental Journal, v. 18, n. 2, p. 148-52, 2007.

57. CHO, H. P.; NAKAMURA, M. T.; CLARKE, S. D. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase Journal of Biological Chemistry, v. 274, n. 1, p. 471-7, 1999.

58. MERINO, D. M. et al. Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults. Molecular genetics and metabolism, v. 103, n. 2, p. 171-78, 2011.

59. MOTOI, Y. et al. FADS2 and ELOVL6 mutation frequencies in Japanese Crohn's disease patients. Drug Discoveries and Therapeutics, v. 13, n. 6, p. 354-9, 2019.

60. HORIGUCHI, S. et al. Associations between a fatty acid desaturase gene polymorphism and blood arachidonic acid compositions in Japanese elderly. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 105, p. 9-14, 2016.

61. KHAMLAOUI, W. et al. Association Between Genetic Variants in FADS1-FADS2 and ELOVL2 and Obesity, Lipid Traits, and Fatty Acids in Tunisian Population. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, v. 26, p. 1-9, 2020.

62. MAGUOLO, A. et al. Influence of genetic variants in FADS2 and ELOVL2 genes on BMI and PUFAs homeostasis in children and adolescents with obesity. International Journal of Obesity, v. 45, p. 56-65, 2021.

63. DE LA GARZA PUENTES, A. et al. Association of maternal weight with FADS and ELOVL genetic variants and fatty acid levels- The PREOBE follow-up. PLoS ONE, v. 12, n. 6, e0179135, 2017.

Tabela 1: Distribuição da frequência genotípica para o SNP rs174575 do gene FADS2 nos grupos DC, RCU e controle.

| Característica | Genótipo | DC | | p valor[a] | RCU | | p valor[b] | Controle | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n (50) | % | | n (42) | % | | n (21) | % |
| Sem polimorfismo | CC | 26 | 52 | | 21 | 50 | | 15 | 71,4 |
| Com polimorfismo | CG | 17 | 34 | 0,275 | 14 | 33,3 | 0,211 | 5 | 23,8 |
| | GG | 7 | 14 | | 7 | 16,7 | | 1 | 4,8 |

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: recolite ulcerativa. **Teste Qui-quadrado de Pearson**: a DC vs. Controles; b RCU vs. controles. (*) significância estatística: p<0,05.

É POSSVEL FAZER CALCULO DO P VALOR DA FREQUENCIA ALELICA

DC E CONTROLE E RCU  E CONTROLE?

QUAL A FREQUENCIA ALELICA NA DC, RCU, CONTROLE

FREQUENCIA ALELICA

DC

RCU

CONTROLE

Tabela 2: Análise de associação entre o SNP rs 174575 do gene FADS2 com fatores antropométricos e clínicos nos grupos DC, RCU e controle.

| Variáveis | DC (n= 50) | | RCU (n= 42) | | Controle (n=49) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | CC | CG + GG | CC | CG + GG | CC | CG + GG |
| **IMC Kg/m²**** | 26,7 (22,6; 31,3) | 26,3 (23,1; 30,5) | 26,6 (24,3; 30,3) | 25,3 (20,4; 26,9) | 25,9 (22,5; 29,5) | 27,8 (24,5; 35) |
| **p valor** | 0,771 | | **0,031*** | | 0,302 | |
| **Peso kg**** | 73,9 (61,3; 83,6) | 70,2 (59,9; 82) | 80,3 (63,6; 90,6) | 64 (57,4; 75,5) | 71,2 (60,8; 93,2) | 81,4 (62,6; 91,4) |
| **p valor** | 0,547 | | **0,021*** | | 0,677 | |
| **Perímetro da cintura cm**** | 88,7 (80,9; 99,7) | 86,7 (78,7; 100,4) | 89,5 (79,5; 99,5) | 85,6 (75,2; 92,5) | 90,2 (80; 104,3) | 98,2 (90,6; 106,4) |
| **p valor** | 0,741 | | 0,227 | | 0,205 | |
| **Doenças autoimunes n (%)** | | | | | | |
| Ausente | 21 (42) | 22 (44) | 19 (45,2) | 18 (42,9) | 12 (57,1) | 6 (28,6) |
| Presente | 5 (10) | 2 (4) | 2 (4,8) | 3 (7,1) | 3 (14,3) | 0 (0,0) |
| **p valor** | 0,244 | | 0,500 | | 0,342 | |
| **Idade ao diagnóstico anos**¹** | 29,5 (20,75; 34) | 25,5 (21,2; 37) | 35,0 (20,0;48,50) | 37,0 (24,5; 42,50) | - | - |
| **p valor** | 0,946 | | 1,000 | | - | |
| **Localização para DC**¹ n (%)** | | | | | | |
| Ileocolônica | 19 (73) | 16 (67) | - | - | - | - |
| Ileal | 2 (8) | 2 (8) | - | - | - | - |
| Colônica | 3 (11) | 4 (17) | - | - | - | - |
| TGI superior | 2 (8) | 2 (8) | - | - | - | - |
| **p valor** | 0,175 | | - | | - | |
| **Fenótipo de DC**¹ n (%)** | | | - | - | - | - |
| Estenosante | 6 (12) | 1 (2) | - | - | - | - |
| Inflamatório | 12 (24) | 9 (18) | - | - | - | - |
| Penetrante | 8 (16) | 6 (12) | - | - | - | - |
| **p valor** | 0,539 | | - | | - | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Localização para RCU***¹ n (%)** | | | | | | |
| Pancolite | - | - | 9 (42,9) | 5 (23,8) | - | - |
| Proctite | - | - | 5 (23,8) | 6 (28,6) | - | - |
| Proctossigmoidite | - | - | 3 (14,3) | 7 (33,3) | - | - |
| Colite esquerda | - | - | 4 (19,0) | 3 (14,3) | - | - |
| **p valor** | - | | 0,395 | | - | |

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; IMC: índice de massa corporal. **Teste quiquadrado de Pearson: grupo sem polimorfismo *vs.* grupo com polimorfismo** (*) significância estatística: $p<0,05$. (**) Mediana com intervalo interquartil. (¹) Segundo Classificação de Montreal (SILVERBERG et al., 2005).

Tabela 3: Comparação entre o consumo alimentar de gorduras em indivíduos DC sem e com o polimorfismo no gene FADS2 SNP rs174575

| Nutrientes | Sem Polimorfismo: CC (n = 26) | Com Polimorfismo: CG + GG (n = 24) | p valor |
|---|---|---|---|
| **Lipídio (% do VET)** | 30,3 (28,7; 32,0) | 30,6 (29,3; 33,9) | 0,437 |
| **AGT (% do VET)** | 1 (0,7; 1,2) | 1,0 (0,9; 1,3) | 0,573 |
| **AGS (% do VET)** | 11,6 (10,7; 12,7) | 12,0 (11,2; 13,1) | 0,268 |
| **AGMI (% do VET)** | 10,5 (9,5; 11,2) | 11,2 (9,9; 11,7) | 0,286 |
| **AGPI (% do VET)** | 6,2 (5,8; 6,4) | 6,0 (5,7; 6,4) | 0,372 |
| **ALA (% do VET)** | 0,46 (0,4; 0,5) | 0,47 (0,4; 0,5) | 0,756 |
| **AL (% do VET)** | 4,7 (4,3; 5,0) | 4,6 (4,3; 4,9) | 0,627 |
| **EPA (% do VET)** | 0,01 (0,01; 0,03) | 0,02 (0,01; 0,03) | 0,763 |
| **DHA (% do VET)** | 0,03 (0,01; 0,04) | 0,02 (0,01; 0,04) | 0,573 |
| **AA (% do VET)** | 0,04 (0,03; 0,06) | 0,02 (0,01; 0,04) | 0,472 |
| **Razão AGPI n6/n3 (g)** | 10,2 (8,8; 11,6) | 9,71 (8,9; 11,0) | 0,372 |

Legenda: DC: doença de Crohn; AGT: ácido graxo trans; AGS: ácido graxo saturado; AGMI: ácido graxo monoinsaturado; APGI: ácido graxo poli-insaturado; ALA: ácido alfa linolênico; AL: ácido linoleico; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AA: ácido araquidônico; VET: valor energético total.. **Teste quiquadrado de Pearson: grupo sem polimorfismo *vs*. grupo com polimorfismo** (*) significância estatística: $p<0,05$. Mediana com intervalo interquartil.

Tabela 4: Comparação entre o consumo alimentar de gorduras em indivíduos RCU sem e com o polimorfismo no gene FADS2 SNP rs174575

| Nutrientes | Sem Polimorfismo: CC (n = 21) | Com Polimorfismo: CG + GG (n = 21) | p valor |
|---|---|---|---|
| **Lipídio (% do VET)** | 29,8 (26,5; 31,4) | 30,3 (27,4; 32,9) | 0,606 |
| **AGT (% do VET)** | 1,01 (0,8; 1,2) | 1,0 (0,79; 1,3) | 0,870 |
| **AGS (% do VET)** | 10,9 (9,6; 12,2) | 11,6 (10,5;12,8) | 0,204 |
| **AGMI (% do VET)** | 9,4 (8,5; 10,5) | 9,9 (8,7;11,4) | 0,443 |
| **AGPI (% do VET)** | 6,1 (5,4; 6,6) | 6,1 (5,5; 6,7) | 0,642 |
| **ALA (% do VET)** | 0,5 (0,3; 0,6) | 0,47 (0,39; 0,5) | 0,910 |
| **AL (% do VET)** | 4,7 (3,9; 4,9) | 4,4 (3,9; 4,8) | 0,554 |
| **EPA (% do VET)** | 0,02 (0,005; 0,04) | 0,01 (0,006; 0,013) | 0,199 |
| **DHA (% do VET)** | 0,02 (0,01; 0,06) | 0,15 (0,01; 0,02) | 0,170 |
| **AA (% do VET)** | 0,05 (0,02;0,08) | 0,04 (0,02; 0,05) | 0,105 |
| **Razão AGPI n6/n3 (g)** | 9,1 (5,6; 11,1) | 9,9 (8,2; 10,9) | 0,831 |

Legenda: RCU: retocolite ulcerativa; AGT: ácido graxo trans; AGS: ácido graxo saturado; AGMI: ácido graxo monoinsaturado; APGI: ácido graxo poli-insaturado; ALA: ácido alfa linolênico; AL: ácido linoleico; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AA: ácido araquidônico; VET: valor energético total. **Teste quiquadrado de Pearson: grupo sem polimorfismo *vs.* grupo com polimorfismo** (*) significância estatística: $p<0,05$. Mediana com intervalo interquartil.

## 7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como principais conclusões deste trabalho ressaltam-se que:

- As inadequações de consumo foram frequentes nos pacientes com DII, com destaque para o consumo elevado de AGS, AGT e sódio, razão desproporcional de AGPI n6/n3 e ingestão insuficiente de micronutrientes (potássio, cálcio, magnésio e vitaminas A, C, E e B9);
- A ingestão precária de proteína nos pacientes DII na atividade reflete a necessidade de um olhar mais minucioso sobre a quantidade e pensar também na qualidade do consumo proteico na fase ativa da doença;
- A distribuição de alelos do gene FADS2, considerando o polimorfismo rs174575, não se distingue na população DII quando comparada ao controle, entretanto este dado requer mais investigações;
- O polimorfismo rs174575 parece não ter relação com o consumo de lipídios;
- No caso da RCU é provável a associação do polimorfismo rs17457 com menor peso e IMC.

Mediante as inadequações dietéticas observadas, cabem as seguintes orientações:

- Redução do consumo de alimentos industrializados, ultraprocessados e *fast foods* visando reduzir o consumo de AGT, açúcar e sódio.
- No caso dos AGT recomenda-se evitar o consumo principalmente de margarinas, gordura vegetal hidrogenada, gordura vegetal interestificada e atenção na escolha dos óleos utilizados.
- Consumo de preparações cozidas em vez de preparações fritas é uma escolha fundamental para se evitar a oxidação lipídica que ocorre no processo de fritura.
- Para o açúcar, deve-se restringir o uso de açúcar de adição e ter atenção aos alimentos que contém açúcar na composição já que, o mesmo pode ter muitas caracterizações como mel, xarope, glicose, dextrose, entre outros.
- O sódio é encontrado em maior quantidade em alimentos como embutidos, caldos e molhos prontos, pacotes de salgadinhos e em conservas, sendo então necessário a restrição desses alimentos. Além disso, o sódio também se encontra no sal de cozinha e, por isso, o uso de sal de adição deve ser evitado.
- Ressalta-se a importância do nutricionista quanto a conscientização do problema referente a alta ingestão desses alimentos somados também a orientação quanto a leitura de rótulos alimentícios para aumentar o entendimento por parte da população.
- Foi observado nos grupos de estudo que a razão de AGPI n6/n3 estava elevada principalmente pelo baixo consumo de AGPI n3 na dieta. Diante disso, é necessário aconselhar para maior ingestão de pescados, sobretudo os de águas profundas ricos em ômega 3 como salmão, arenque, atum, sardinha, truta, cavala, com frequência de pelo menos duas vezes na semana.

- Para os pacientes em remissão, outra estratégia de consumo de AGPI n3 é por meio de nozes, algas marinhas, semente de linhaça e de chia. Ademais, deve-se estimular adequado consumo de frutas, verduras e hortaliças por serem importantes no aporte de micronutrientes visto que, os pacientes com DII acabam mantendo uma dieta pobre por associar o consumo desses alimentos com os sintomas da diarreia.
- Muitos pacientes com DII, apresentam intolerância à lactose e por isso, acabam evitando o consumo de alimentos fontes de cálcio. Sendo assim, pode-se utilizar como estratégia o uso de alimentos deslactosados para serem testados pelos pacientes intolerantes na fase remissiva e avaliar sua aceitação e adequar o consumo desse nutriente.

Os achados reforçam a importância do acompanhamento nutricional minuciosos e individualizado dos pacientes com DII tanto na fase ativa quanto na remissão da doença. Os aspectos nutricionais constituem elemento chave no curso clínico da DII e devem ser valorizados pela equipe multiprofissional para o sucesso terapêutico e qualidade de vida.

**REFERÊNCIAS**


. ADAMS, D. W. et al. Sarcopenia Is Common in Overweight Patients with Inflammatory Bowel Disease and May Predict Need for Surgery. Inflammatory Bowel Diseases, v. 23, n. 7, p. 1182-6, 2017.

. AGHDASSI, E. et al. Adequacy of nutritional intake in a Canadian population of patients with Crohn's disease. Journal of the American Dietetic Association, v. 107, n. 9, p. 1575-80, 2007.

. AHLUWALIA, B. et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. Scandinavian Journal of Gastroenterology, v. 53, n. 4, p. 379-89, 2018.

. AIDAR, M.; LINE, S. R. P. A simple and cost–effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. Brazilian Dental Journal, v. 18, n. 2, p. 148-52, 2007.

. ALEKSANDROVA, K; ROMERO-MOSQUERA, B; HERNANDEZ, V. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. Nutrients. v. 30, n. 9, p. 1-13, 2017.

. AMEUR, Adam et al. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. The American Journal of Human Genetics, v. 90, n. 5, p. 809-20, 2012.

. AMRE, D. K. et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. American Journal of Gastroenterology, v. 102, n. 9, p. 2016-25, 2007.

. ANANTHAKRISHNAN A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. Nature Reviews, Gastroenterology and Hepatology, v. 12, n. 4, p. 205-17, 2015.

. ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. A Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Gastroenterology, v. 145, n. 5, p. 970-7, 2013.

. ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. Nature, v. 15, p. 39-49, 2018.

. ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Genetic polymorphisms in fatty acid metabolism modify the association between dietary n3: n6 intake and risk of ulcerative colitis: a prospective cohort study. Inflammatory Bowel Diseases, v. 23, n. 11, p. 1898-904, 2017.

. ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut, v. 63, n. 5, p. 776–84, 2014.

. ANBAZHAGAN, A. N. et al. MÖSSNER, J. Pathophysiology of IBD associated diarrhea. Tissue Barriers, e1463897, 2018.

. ANDERSEN, V.; OLSEN, A.; CARBONNEL, F. Diet and risk of inflammatory bowel disease. Digestiveand Liver Disease, v. 44, n. 3, p. 185-94, 2012.

. ANDRADE, P. M. M.; CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. MN Metabólica, v.8, n. 3, p. 135-43, 2006.

. ANDRIOLLI, C. et al. Avaliação da redução de excesso de peso e de carências nutricionais em pacientes pré e pós cirurgia bariátrica. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 11, n. 68, p. 738-47, 2017.

. ANNESE, V. et al. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. Journal of Crohn's and Colitis, v. 10, n. 2, p. 216-25, 2016.

. ARBEX, A. K. et al. The Impact of the Essential Fatty Acids (EFA) in Human Health. Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases, v. 5, n. 7, p. 98-104, 2015.

. ARSENEAU, K. O. et al. Innate and adaptive immune responses related to IBD pathogenesis. Current Gastroenterology Reports, v. 9, n. 6, p. 508–12, 2007.

. ATREYA, I. et al. Designer Thiopurine-analogues for Optimised Immunosuppression in Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Crohn's and Colitis, v. 10, n. 10, p. 1132-43, 2016.

. BACK, I. R. et al. Body composition in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Arquivos de Gastroenterologia, v. 54, n. 2, p. 109-14, 2017.

. BACK, I. R. et al. Influência do estado nutricional e da composição corporal na evolução clínica dos pacientes com Doença inflamatória Intestinal. 2014. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Botucatu, SP. Disponível em: <http://https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/113873/000793041.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 3 de abril de 2020.

. BARBIERI, D. Doenças inflamatórias intestinais. Jornal de Pediatria, v. 76, n. 2, p. S173-80, 2000.

. BARMAN, M. et al. Single nucleotide polymorphism in the FADS gene cluster but not the ELOV2 gene are associated with serum polyunsaturated fatty acid composition and development of allergy (in a Swedish birth cohort). Nutrients, v. 7, n.12, p. 10100 - 115, 2015.

. BASU, S. et al. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. PLoS ONE, v. 8, n. 2, p. e57873, 2013.

. BAZINET, R. P.; LAYÉ, S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolism in brain function and disease. Nature Reviews Neuroscience, v. 15, n. 12, p. 771-85, 2014.

. BEATON, G. H. et al. Source of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. Carbohydrate sources, vitamins, and minerals. American Journal of Clinical Nutrition, v. 37, n. 6, p. 986–95, 1983.

. BECHARA, C. S. et al. Caracterização de pacientes operados por doença de Crohn pela classificação de Montreal e identificação de fatores preditores de sua recorrência cirúrgica. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 42, n. 2, p. 97-105, 2015.

. BERNSTEIN, C. N. et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflammatory Bowel Diseases, v. 16, n. 1, p. 112-24, 2010.

. BERNSTEIN, C. N. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 46, n. 10, p. 911-19, 2017.

. BETTELLI, E. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature, v. 441, n. 7090, p. 235-8, 2006.

. BIANCO, A. M.; GIRARDELLI, M.; TOMMASINI, A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. World Journal of Gastroenterology, v. 21, n. 43, p. 12296-310, 2015.

. BISCHOFF, S. C. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition, v. 39, p. 632-653, 2020.

. BOUGUEN, G., et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 13, n. 6, p. 1042-50, 2015.

. BOUTROS, M.; MARON, D. Inflammatory Bowel Disease in the obese patient. Clinics in Colon and Rectal Surgery, v. 21, n. 4, p. 244-52, 2011.

. BRANDHORST, G. et al. CD4+ immune response as a potential biomarker of patient reported inflammatory bowel disease (IBD) activity. Clinica Chimica Acta, v. 421, p.31-3, 2013.

. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução CNS no. 466, de 12 de dezembro de 2012, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991. DOU nº 12. Brasília: DF, S1:59, 2017. Disponível em: < http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm> Acesso em: 15 de outubro de 2018.

. BRYANT, R. V. et al. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, v. 38, p. 213-25, 2013.

. BURGHARDT, K. J. et al. Fatty acid desaturase gene polymorphisms and metabolic measures in schizophrenia and bipolar patients taking antipsychotics. Cardiovascular psychiatry and neurology, v. 2013, p. 1-8, 2013.

. BURGOS, M. G. P. A. Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v. 23, n. 3, p. 184-89, 2008.

. BURISCH, J. et al. ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. Journal of Crohn's and Colitis, v. 7, n. 4, p. 322-37, 2013.

. CABRÉ, E.; DOMÈNECH, E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology, v. 18, n. 29, p. 3814-22, 2012.

. CALDER, P. C. Long-chain fatty acids and inflammation. Proceedings of the Nutrition Society, v. 71, n. 2, p. 284-89, 2012.

. CAMBUI, Y. R. S.; NATALI, M. R. M. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 17, n. 3, p. 116-19, 2015.

. CAPALDO, C. T.; POWELL, D. N.; KALMAN, D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. Journal of Molecular Medicine, v. 95, n. 9, p. 927-34, 2017.

. CARD, T.; HUBBARD, R.; LOGAN, R. F. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Gastroenterology, v. 125, n. 6, p. 1583-90, 2003.

. CASTRO, F.; DE SOUZA, H. S. P. Dietary Composition and Effects in Inflammatory Bowel Disease. Nutrients, v. 11, n. 6, p. 1-22, 2019.

. CAVALCANTE, C. Transição nutricional: da desnutrição à obesidade. Transição nutricional: da desnutrição à obesidade. ComCiência, Campinas, n. 145, 2013. Disponível em <http://comciencia.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-76542013000100002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 3 de abril de 2020.

. CECCONELLO, K. B. MARQUES, F. O. Efeitos do ômega-3 nas doenças inflamatórias intestinais: uma revisão da literatura. Revista Ciência e Saúde, v. 7, n.2, p. 2014.

. CERQUEIRA, R. M.; LAGO, P. Fatores clínicos preditivos de complicações na doença de Crohn. Acta Médica Portuguesa, v. 24, n. S4, p. 1057-62, 2011.

. CHAN, S. S. et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. v. 39, n. 8, p. 834-42, 2014.

. CHAN, S. S. M. et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflammatory Bowel Diseases, v. 20, n. 11, p. 2013-21, 2014.

. CHENG, C. et al. Identification of differentially expressed genes, associated functional terms pathways, and candidate diagnostic biomarkers in inflammatory bowel diseases by bioinformatics analysis. Experimental and Therapeutic Medicine, v. 18, n. 1, p. 278-88, 2019.

. CHO, H. P.; NAKAMURA, M. T.; CLARKE, S. D. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase Journal of Biological Chemistry, v. 274, n. 1, p. 471-7, 1999.

. COLOMBEL, J. F. et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. New England Journal of Medicine, v. 362, p. 1383-95, 2010.

. COMITO, D.; CASCIO, A.; ROMANO, C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease. Italian Journal of Pediatrics, v. 40, n. 32, p. 1-13, 2014.

. CONNOR, W. E. Importance of n− 3 fatty acids in health and disease. The American journal of clinical nutrition, v. 71, n. 1, p. 171S-5S, 2000.

. CONTI, A.; MORENO, F. S.; ONG, Thomas Prates. Nutrigenônica: revolução genômica na nutrição. Ciência e Cultura, v. 62, n. 2, p. 04-05, 2010.

. COSTEA, I. et al. Genes involved in the metabolism of poly-unsaturated fatty-acids (PUFA) and risk for Crohn's disease in children & young adults. PLoS One, v. 5, n. 12, e15672, 2010.

. COSTEA, I. et al. Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. Gastroenterology, v. 146, n. 4, p. 929–31, 2014.

. COUFAL, S. et al. Inflammatory Bowel Disease Types Differ in Markers of Inflammation, Gut Barrier and in Specific Anti-Bacterial Response. Cells, v. 8, n. 7, p. 2-20, 2019.

. CRISPIM, S. P. et al. Manual Fotográfico de Quantificação Alimentar, 1. ed. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2017.

. DA SILVA, B. C. et al. The demographic and clinical characteristics of ulcerative colitis in a northeast brazilian population. BioMed Research International, v. 2015, p. 1-8, 2015.

. DAMIÃO, A. O. M. C.; SIPAHI, A. M. Doença inflamatória intestinal. Gastroenterologia. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda, p. 1105-49, 2004.

. DANESE, S.; FIOCCHI, C. Endothelial cell-immune cell interaction in IBD. Digestive Diseases, v. 34, n. 1-2, p. 43-50, 2016.

. DAUNCEY, M. J.; ANGELIS, R. C. Perspectivas para a Fisiologia da Nutrição. Fisiologia da Nutrição Humana. Aspectos Básicos, Aplicados e Funcionais, [recurso eletrônico], editora Atheneu, capítulo 32, p. 527-32, 2007.

. DE CAMPOS, G. C.; LOPES, C. S.; LOURENÇO, R. A. Obesidade sarcopênica e funcionalidade: Uma revisão da literatura. Revista HUPE, v. 16, n. 2, p. 102-9, 2017.

. DE LA GARZA PUENTES, A. et al. Association of maternal weight with FADS and ELOVL genetic variants and fatty acid levels- The PREOBE follow-up. PLoS ONE, v. 12, n. 6, e0179135, 2017.

. DE SILVA, P. S. et al. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. Gastroenterology, v. 139, n. 6, p. 1912–17, 2010.

. DIESTEL, C. F.; DOS SANTOS, M. C.; ROMI, M. D. Tratamento Nutricional nas Doenças Inflamatórias Intestinais. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, v. 11, n. 4, p. 52-8, 2012.

. DIGNASS, A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis, v. 6, n. 10, p. 965-90, 2012.

. DIGNASS, A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis, v. 6, n. 10, p. 965-90, 2012.

. DILLY, R. S. et al. Nutritional status and consumption of inflammatory and anti-inflammatory foods by patients with inflammatory bowel diseases. Journal of Coloproctology, v. 40, n.2, p. 99-104, 2020.

. ELIA, P. P. et al. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. Arquivos de Gastroenterologia, v. 44, n. 4, p. 332-9, 2007.

. EL-SOHEMY A. Nutrigenetics. Tai ES, Gillies PJ (eds): Nutrigenomics - Opportunities in Asia. Forum Nutr. Basel, Karger, v. 60, p. 25-30, 2007.

. ENGEL, M. A; NEURATH, M. F. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. Journal of Gastroenterology, v. 45, n. 6, p. 571-83, 2010.

. ESBERARD, B. Etiopatogenia das doenças inflamatórias intestinais. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ, v. 11, n. 4, p. 13-6, 2012.

. FERREIRA, G, R.; CRISPIM, S. P.; SILVA, D. G. Validação de fotos de porções alimentares utilizadas no recordatório de 24 horas Globodiet: viés de memória e fatores associados. Dissertação, Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, 2019.

. FIREMAN, Z. et al. Diagnosing small bowel Crohn’s disease with wireless capsule endoscopy. Gut, v. 52, n. 3, p. 390–2, 2003.

. FLORA, A. P.; DICHI, I. Aspectos atuais na terapia nutricional da doença inflamatória intestinal. Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v. 21, n. 2, p. 131-7, 2006.

. FONSECA, A. R.; FERREIRA, A. S. P.; RODRIGUES, L. M. F. Manifestações extraintestinais em pacientes com doença inflamatória intestinal. Revista de Pesquisa em Saúde, v. 17, n. 2, p. 92-5, 2016.

. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION AND THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, 2003. Disponível em: https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr32/en/ Acesso em: 10 out. 2020.

. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D. and fluoride. Washington DC: National Academy Press; 1997.

. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington DC: National Academy Press; 1998.

. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington DC: National Academy Press; 2000a.

. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington DC: National Academy Press; 2000b.

. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington DC: National Academy Press; 2004.

. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (Macronutrients). Washington DC: National Academy Press; 2005.

. FOURNIER, T.; POULAIN, J. P.; JACOB, M. Genômica nutricional: (re)considerando as relações alimentação - saúde via religação das ciências sociais, biomédicas e da vida. Inter-legere, v. 2, n. 25, p. 1-21, 2019.

. GALLOU-KABANI, C. et al. Nutri-epigenomics: Lifelong remodelling of our epigenomes by nutritional and metabolic factors and beyond. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, v. 45, n. 3, p. 321-27, 2007.

. GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. Revista de Nutrição, v. 19, n. 5, p. 611-21, 2006.

. GEERLING, B. J. et al. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. European Journal of Clinical Nutrition, v. 54, p.514-21, 2000.

. GEERLING, B. J. et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. American Journal of Gastroenterology, v. 95, p. 1008-13, 2000.

. GENTSCHEW, L.; FERGUSON, L. R. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. Molecular Nutrition and Food Research, v. 56, n. 4, p. 524-35, 2012.

. GERSEMANN, M., et al. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. Journal of Internal Medicine, v. 271, p. 421-28, 2012

. GLASER, A. C.; HEINRICHB, J.; KOLETZKO, B. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. Metabolism Clinical and Experimental, v. 59, n. 7, p. 993–99, 2010.

. GOMOLLÓN, F. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. Journal of Crohn's and Colitis, v. 11, n. 1, p. 3-25, 2017.

. GRAUR, D. Single-base mutation. Nature Encyclopedia of the Human Genome, p. 287-90, 2003.

. GREEN, N. et al. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. Nutrients, v. 11, n. 947, p. 1-13, 2019.

. GRILLOT, J. et al. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn's disease. Clinical Nutrition, v. 39, n.10, p. 3024-30, 2020.

. GRINMAN, A. B. Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, v. 11, n. 4, p. 22-6, 2012.

. GRUBER, L. et al. Nutrigenomics and nutrigenetics in inflammatory bowel diseases. Journal of Clinical Gastroenterology, v. 46, n. 9, p. 735-47, 2012.

. GUSCHINA, I. A.; HARWOOD, J. L. Lipids and lipid metabolism in eukaryotic algae. Progress in Lipid Research, v. 45, n. 2, p. 160-86, 2006.

. HALMOS, E. P.; GIBSON, P. R. Dietary management of IBD - insights and advice. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, v. 12, n. 3, p. 133-46, 2015.

. HANAUER, S. B. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. Inflammatory Bowel Diseases, v. 12, n 1, p 3-9, 2006.

. HARPER, J. W.; ZISMAN, T. L. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology, v. 22, n. 35, p. 7868-81, 2016.

. HARRIS, K, G; CHANG, E. B. The intestinal microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: new insights into complex disease. Clinical Science, v. 132, n. 18, p. 2013-28, 2018.

. HARRIS, W. S. The omega-6:omega-3 ratio: a critical appraisal and possible successor. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 132, p. 34-40, 2018.

. HARTTIG, U. et al. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. European Journal of Clinical Nutrition, v. 65,p. S87-91, 2011.

. HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M.A simple index of Crohn's disease activity. Lancet, v. 1, n. 8178, p. 1134-5, 1980.

. HERFARTH, H. H. Methotrexate for Inflammatory Bowel Diseases - New Developments. Digestive Diseases, v. 34, n. 1-2, p. 140-6, 2016.

. HO, S. M. et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. Inflammatory Bowel Diseases, v. 25, n. 2, p. S13–S23, 2019.

. HORIGUCHI, S. et al. Associations between a fatty acid desaturase gene polymorphism and blood arachidonic acid compositions in Japanese elderly. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 105, p. 9-14, 2016.

. HOU, J. K.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. American Journal of Gastroenterology. v. 106, n. 4, p. 563-73, 2011.

. HUANG, Y.; CHEN. Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. American Journal of Translational Research, v. 8, n. 6, p. 2490-97, 2016.

. HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature, v. 486, n. 7402, p. 207-14, 2012.

. HUSSEY, B.; LINDLEY, M. R.; MASTANA, S. S. Omega 3 fatty acids, inflammation and DNA methylation: an overview. Clinical Lipidology, v. 12, n. 1, p. 24-32, 2017.

. INNIS, S. H. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. Journal of Pediatrics, v. 143, n. 4, p. S1-8, 2003.

. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Tabela de composição de alimentos. 4ª ed. Rio de Janeiro: IBGE. Estudo Nacional da Despesa Familiar - ENDEF; 2008-2009.

. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Tabela de composição de alimentos. 4ª ed. Rio de Janeiro: IBGE. Estudo Nacional da Despesa Familiar - ENDEF; 2008-2009.

. IZADI, F. Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Variants in Crohn's Disease. Govaresh, s. 1, v. 23, n. 3, p. 183-92, 2018.

. JANTCHOU, P. et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. American Journal of Gastroenterology, v. 105, n. 10, p. 2195-201, 2010.

. JEZERNIKA, G.; POTOČNIKA, U. Comprehensive genetic study of fatty acids helps explain the role of noncoding inflammatory bowel disease associated SNPs and fatty acid metabolism in disease pathogenesis. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 130, p. 1-10, 2018.

. JOSTINS, L. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature, v. 491, n. 7422, p. 119-24, 2012.

. JOWETT, S. L. et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. Gut, v. 53, n. 10, p. 1479-84, 2004.

. JUKES, T. H. Transitions, transversions, and the molecular evolutionary clock. Journal of Molecular Evolution, v. 26, n. 1-2, p. 87-98, 1987.

. KARKI, R. et al. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. BMC Medical Genomics, v. 8, n. 37, p. 1-7, 2015.

. KASPER, H.; SOMMER, H. Dietary fiber and nutrient intake in Crohn's disease. American Journal of Clinical Nutrition, v. 32, n. 9, p. 1898-901, 1979.

. KHAMLAOUI, W. et al. Association Between Genetic Variants in FADS1-FADS2 and ELOVL2 and Obesity, Lipid Traits, and Fatty Acids in Tunisian Population. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, v. 26, p. 1-9, 2020.

. KIM, Y. G.; JANG, B. I. The role of colonoscopy in inflammatory bowel disease. Clinical Endoscopy, v. 46, n. 4, p. 317-20, 2013.

. KLEINUBING-JUNIOR, H. et al. Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 24, n. 3, p. 200-3, 2011.

. LANDY, J. et al. Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. World Journal of Gastroenterology, v. 22, n. 11, p. 3117-26, 2016.

. LATTKA, E. et al. Do FADS genotypes enhance our knowledge about fatty acid related phenotypes? Clinical Nutrition, v. 29, n. 3, p. 277-87, Jun., 2010[b].

. LATTKA, E. et al. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. Current Opinion in Lipidology, v. 21, n. 1, p. 64-9, 2010[a].

. LATTKA, E. et al. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. Current Opinion in Lipidology, v. 21, n. 1, p. 64-9, 2010.

. LATTKA, E. et al. Genetic Variations in Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism - Implications for Child Health? Annals of Nutrition and Metabolism, v. 60, n. 3, p. 8-17, 2012.

. LEE, S. H.; CHO, M. L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. Intestinal Research, v. 16, n. 1, p. 26-42, 2018.

. LEE, S. H.; KWON, J. E.; CHO, M. L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. Intestinal research, v. 16, n. 1, p. 26-42, 2018.

. LEMAITRE, R. N. et al. Genetic Loci Associated with Plasma Phospholipid n-3 Fatty Acids: A Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies from the CHARGE Consortium. PLoS Genetics, v. 7, n. 7, p. 1-22, 2011.

. LIMKETKAI, B. N. et al. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2, n. 2, CD012839, 2019.

. LIU, J. Z. et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. Nature Genetics, v. 47, n. 9, p. 979-86, 2015.

. LOCHS, H. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clinical Nutrition, v. 25, n. 2, p. 260-74, 2006.

. LODDO, I.; ROMANO, C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. Frontiers in Immunology, v. 6, n. 551, 2015.

. LOFTUS, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology, v. 126, n. 6, p. 1504-17, 2004.

. LOHMAN, T. G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign. Human Kinetics Books, p.55-70, 1988.

. LORENZO, D.; CASINI, V.; PACE, F. Gut microbiota, dysbiosis and colon lavage. Digestive and Liver Disease, v. 51, n. 9, p. 1209-13, 2019.

. LÖWENBERG, M.; D'HAENS, G. Next-Generation Therapeutics for IBD. Current Gastroenterology Reports, v. 17, n. 6, p. 21, 2015.

. MA, X. et al. Intestinal Epithelial Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis: An Update Review. Frontiers in Immunology, v. 25, n. 8, p. 1-12, 2017.

. MAASER, C. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn's and Colitis, v. 13, n. 2, p. 144-64, 2019.

. MAGRO, F., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. Journal of Crohn's and Colitis, v. 11, n. 6, p. 649–70, 2017.

. MAGUOLO, A. et al. Influence of genetic variants in FADS2 and ELOVL2 genes on BMI and PUFAs homeostasis in children and adolescents with obesity. International Journal of Obesity, v. 45, p. 56-65, 2021.

. MALOY, K. J.; POWRIE, F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. Nature, v. 474, n. 7351, p. 298-306, 2011.

. MANSOURI, V. et al. Association of Polymorphism in Fatty Acid Desaturase Gene with the Risk of Type 2 Diabetes in Iranian Population. Advanced Biomedical Research, v. 7, 2018.

. MANTZARIS, G. J. Thiopurines and Methotrexate Use in IBD Patients in a Biologic Era. Current Treatment Options in Gastroenterology, v. 15, n. 1, p. 84-104, 2017.

. MARION-LETELLIER, R. et al. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches. Inflammatory Bowel Diseases v. 19, n. 3, p. 650-61, 2013.

. MARION-LETELLIER, R; SAVOYE, G; GHOSH, S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. IUBMB Life, v. 67, n. 9, p. 659-67, 2015.

. MARTIN, C. A. et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. Revista de Nutrição. V. 19; n. 6, p. 761-70, 2006.

. MARTÍN, R. et al. Role of commensal and probiotic bacteria in human health: a focus on inflammatory bowel disease. Microbial Cell Factories, v. 12, n. 71, p. 1-24, 2013.

. MARTINS, A. L. Fenótipo e tratamento da doença inflamatória intestinal em pacientes atendidos na farmácia estadual da Secretaria de Saúde do Espírito Santo, Brasil. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Espírito Santo, 2015. Disponível em: http://repositorio.ufes.br/handle/10/5297. Acesso em: 10 de agosto de 2018.

. MARTINS, C.; CARDOSO, S.P. Terapia nutricional enteral e parenteral. Manual de rotina técnica. Curitiba: Nutroclínica, p. 23-55, 2000.

. MATHIAS, R.A; PANI, V.; CHILTON, F.H. Genetic variants in the FADS gene: implications for dietary recommendations for fatty acid intake. Current Nutrition Reports, v. 3, n. 2, p.139-48, 2014.

. MATRICON, J. et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Self/Nonself, v. 1, n. 4, p. 299-309, 2010.

. MCGOVERN, D. P. B.; KUGATHASAN, S.; CHO, J. H. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology, v. 149, n. 5, p. 1163-76, 2015.

. MERCALI, C. A. Regulação das respostas imunológicas pelos ácidos graxos essenciais. Revista Brasileira de Nutrição Funcional, v. 13, n. 55, p. 8-11, 2013.

. MERINO, D. M. et al. Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults. Molecular genetics and metabolism, v. 103, n. 2, p. 171-78, 2011.

. MINIHANE, A. M. Impact of genotype on EPA and DHA status and responsiveness to increased intakes. Nutrients, v.8, n.3, p.1-14, 2016.

. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília, 2011.

. MOLENDIJK, I.; VAN DER MAREL, S; MALJAARS, P. W. J. Towards a Food Pharmacy: Immunologic Modulation through Diet. Nutrients, v. 11, n. 6, p. 1-11, 2019.

. MOLODECKY, N. A.; KAPLAN, G. G. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. Gastroenterology Hepatology, v. 6, n. 5, p. 339-46, 2010.

. MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. Mediators of Inflammation. 2010.

. MORI, T. A.; BEILIN, L. J. Omega-3 fatty acids and inflammation. Current Atherosclerosis Reports, v. 6, n. 6, p. 461-7, 2004.

. MOTA, E. S. et al. Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 27, n. 4, p. 349-63, 2007.

. MOTOI, Y. et al. FADS2 and ELOVL6 mutation frequencies in Japanese Crohn's disease patients. Drug Discoveries and Therapeutics, v. 13, n. 6, p. 354-9, 2019.

. MOTT, J.L.; MOHR, A.M. Overview of MicroRNA Biology. Seminars in Liver Disease, v.35, n.1, p.3-11, 2015.

. MOWAT, C. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut, v. 60, n. 5, p. 571-607, 2011.

. MURDOCH, T. et al. Biomarkers as potential treatment targets in inflammatory bowel disease: A systematic review. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 29, n. 4, p. 203-8, 2015.

. MUZSIK, A. et al. Associations between Fatty Acid Intake and Status, Desaturase Activities, and FADS Gene Polymorphism in Centrally Obese Postmenopausal Polish Women. Nutrients, v. 10, n. 1068, p. 1-16, 2018.

. NAMIPASHAKI, A. et al. The Essentiality of Reporting Hardy-Weinberg Equilibrium Calculations in Population-Based Genetic Association Studies. Cell Journal, v. 17, n. 2, p. 187-92, 2015.

. NELL, S.; SUERBAUM, S.; JESENHANS, C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. Nature, v. 8, p. 564-77, 2010.

. NEURATH, M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. National Reviews Gastroenterology Hepatology, v. 14, n. 5, p. 269-78, 2017.

. NG, S.C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet, v. 390, n. 10114, p. 2769-78, 2017.

. NOROUZINIA, M. et al. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight in to diagnosis, prognosis and treatment. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, v. 10, n. 3, p. 155-67, 2017.

. OGINO, H. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress Th17-responses in an experimental colitis model. Digestive Diseases and Sciences, v. 56, n. 2, p. 376-86, 2011.

. OLIVEIRA, C. B. C. et al. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. Journal of Health and Biological Sciences, v. 8, n. 1, p. 1-5, 2020

. OLIVEIRA, F. M.; EMERICK, A. P. C.; SOARES, E. G. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. Ciência e Saúde Coletiva, v. 15, n. 1, p. 1031-7, 2010.

. OLIVEIRA, G. L. Manifestações extra-intestinais da doença Inflamatória intestinal. Repositório aberto, p. 1-12, 2011.

. OMENETTI, S.; PIZARRO, T. T. The Treg/Th17 axis: a dynamic balance regulated by the gut microbiome. Frontiers in Immunology, v. 6, n. 639, p. 1-20, 2015.

. ORDAS, I. et al. Ulcerative colitis. Lancet, v. 380, n. 9853, p. 1606-19, 2012.

. OWCZAREK, D. et al. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. World Journal of Gastroenterology, v. 22, n. 3, p. 895-905, 2016.

. PAN, G. et al. PATZ1 down-regulates FADS1 by binding to rs174557 and is opposed by SP1/SREBP1c. Nucleic Acids Research, v.45, n. 5, p. 2408-22, 2017.

. PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. World Journal of Gastroenterology, v. 21, n. 4, p. 1197-206, 2015.

. PAWLOSKY, R. J. et al. Effects of beef- and fish-based diets on the kinetics of n-3 fatty acid metabolism in human subjects. American Journal of Clinical Nutrition, v. 77, n. 3, p. 565-72, 2003.

. PERDERSEN, M.; CROMWELL, J.; NAU, P. Sarcopenia is a Predictor of Surgical Morbidity in Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases, v. 10, p. 1867-72, 2017.

. PERINI, J. A. L. et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. Revista de Nutrição, v. 23, n. 6, p. 1075-86, 2010.

. PERSSON, P.; AHLBOM, A.; HELLERS, G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. Epidemiology, v. 3, n. 1, p. 47-52, 1992.

. PIECZYŃSKA, J. et al. Occurrence of dietary risk factors in inflammatory bowel disease: Influence on the nutritional status of patients in clinical remission. Advances in Clinical and Experimental Medicine, v. 28, n. 5, p. 587-92, 2019.

. PODOLSKY, D. K. Inflammatory bowel disease. New England Journal of Medicine, v. 347, n. 6, p. 417-29, 2002.

. PODOLSKY, D. K.; XAVIER, R. J. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature, v. 448, n. 7152, p. 427-34, 2007.

. POSNER, B. M. et al. The validity of a telephone-administered 24-hour dietary recall methodology. American Journal of Clinical Nutrition, v. 36, n. 3, p. 546-53, 1982.

. PRECHA, A. et al. Nutritional status assessment of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterologia Polska, v. 17, n. 1, p. 57-63, 2010.

. RABEN, A.; VASILARAS, T. H.; MOLLER, A. C.; ASTRUP, A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. American Journal of Clinical Nutrition, v. 76, n. 4, p. 721-9, 2002.

. RALSTON, C. J. et al. Polyunsaturated fatty acid regulation of adipocyte FADS1 and FADS2 expression and function. Obesity (Silver Spring), v.23, n.4, p.725-728, 2015.

. RASHVAND, S. et al. Dietary fatty acid intakes are related to the risk of ulcerative colitis: a case–control study. International Journal of Colorectal Disease, v. 30, n. 9, p. 1255-60, 2015.

. REHMAN, A. et al. Geographical patterns of the standing and active human gut microbiome in health and IBD. Gut, v. 65, n.2, p. 238-48, 2016.

. RIORDAN, A. M.; RUXTON, C. H. S.; HUNTER, J. O. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. European Journal of Clinical Nutrition, v. 52, n. 4, p. 229-38, 1998.

. RIZZELLO, F. et al. Implications of the Westernized Diet in the Onset and Progression of IBD. Nutrients, v. 11, n. 5, p. 1033, 2019

. RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H. et al. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. International Journal of Endocrinology, v. 2013, n. 1, p. 1-11, 2013.

. ROGLER, G.; VAVRICKA, S. Exposome in IBD: recent insights in environmental factors that influence the onset and course of IBD. Inflammatory Bowel Diseases, v. 21, n. 2, p. 400–8, 2015.

. ROLIM, E. G. Nutrição parenteral nas doenças inflamatórias crônicas dos intestinos. Revista Brasileira Nutrição Clínica, v. 11, p. 16-20, 1996.

. SAINI, R. K.; KEUM, Y. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - a review. Life sciences, v. 203, p. 255-267, 2018.

. SAKAMOTO, N. et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflammatory Bowel Diseases, v. 11, n. 2, p. 154-63, 2005.

. SALES-CAMPOS, H. et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 48, n. 2, p. 96-107, 2015.

. SALVIANO, F. N.; BURGOS, M. G. P. A.; SANTOS, E. C. Perfil socioeconômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internados em um hospital universitário. Arquivos de Gastroenterologia, v. 44, n. 2, p. 99-106, 2007.

. SALVIANO, F. N.; BURGOS, M. G. P. A.; SANTOS, E. C. Perfil socioeconômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internados em um hospital universitário. Arquivos de Gastroenterologia, v. 44, n. 2, p. 99-106, 2007.

. SANDS, B. E. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology, v. 126, n. 6, p. 1518-32, 2004.

. SANTOS, C. M. et al. Prevalência da obesidade, obesidade sarcopênica e fatores associados: um estudo da Rede FIBRA. Fisioterapia em Movimento, v. 30, n. 1, p. 161-9, 2017.

. SANTOS, L. A. A. et al. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. Nutrire, v. 40, n. 3, p. 383-396, 2015.

. SANTOS, N. F. Fatores de risco microbiológicos e ambientais na doença inflamatória intestinal: uma revisão. Repositório Universidade de Coimbra – Dissertação, 2016.

. SANTOS, S. C. Doença de Crohn: uma abordagem geral. Dissertação do Curso de Especialização em Análises Clínicas, da Universidade Federal do Paraná, 2011;

. SCAIOLI, E.; LIVERANI, E.; BELLUZZI, A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review

and Future Therapeutic Perspectives. International Journal of Molecular Sciences, v. 18, n. 12, p. 1-23, 2017.

. SCAIOLI, E.; LIVERANI, E.; BELLUZZI, A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. International Journal of Molecular Sciences, v. 18, n. 12, p. 1-23, 2017.

. SCALDAFERRI, F. et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. Gastroenterology Research and Practice, v. 2017, p. 1-11, 2017.

. SCHROEDER, K. W; TREMAINE, W. J; ILSTRUP, D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. New England Journal of Medicine, v. 317, n. 26, p. 1625-9, 1987.

. SHERGILL, A. K. et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointestinal Endoscopy, v. 81, n. 5, p. 1101-21, e13, 2015.

. SHETTY, P. Nutrition transition and its health outcomes. Indian Journal of Pediatrics, v. 80, p.: 21-7, 2013.

. SILVA, A. F. et al. Ingestão alimentar em pacientes com doença inflamatória intestinal. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 24, n.3, p. 204-9, 2011.

. SILVA, B. C. et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. BioMed Research International, v. 2015, p. 1-9, 2015.

. SILVA, E. F. C. Preditores de gravidade na retocolite ulcerativa. Dissertação de mestrado pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu- São Paulo, p. 8-77, 2018.

. SILVA, K. S. F. et al. Polimorfismos genéticos e doenças humanas na era da bioinformática. Conceitos Básicos da Genética [recurso eletrônico], editora Atena, capítulo 19, p. 210-25, 2019.

. SILVA, P. S; KORZENIK, J. R. Inflammatory bowel disease: a focus on the involvement of dietary fats. International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research, v. 2014, n.6, p. 19-25, 2014.

. SILVERBERG, M. S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005

Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 19 Suppl A, p. 5A-36A, 2005.

. SIMOPOULOS, A. P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. Nutrients, v.8, n.3, p.1-17, 2016.

. SIMOPOULOS, A. P. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. Experimental Biology and Medicine, v.235, n.7, p.785-95, 2010.

. SIMOPOULOS, A. P. Omega-6/Omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. Food Reviews International, v. 20, n. 1, p. 77-90, 2004.

. SIMOPOULOS, A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomedicine and Pharmacotherapy, v. 56, n.8, p. 365-79, 2002.

. SIMOPOULOS, A. P.; DINICOLANTONIO, J. J. The importance of a balanced ω-6 to ω-3 ratio in the prevention and management of obesity. Open Heart, v.3, n.2, p.e000385, 2016.

. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 100, n.3, p. 1-49, 2013.

. SOFIA, M. A. et al. Clinical presentation and disease course of inflammatory bowel disease differs by race in a large tertiary care hospital. Digestive Diseases and Sciences, v. 59, n. 9, p. 2228-35, 2014.

. SOKOL, H. et al. Fungal microbiotadysbiosis in IBD. Gut, v. 66, n. 6, 1039-48, 2017.

. SOUZA, H. S. P.; FIOCCHI, C.; ILIOPOULOS, D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology volume, v. 14, p. 739-49, 2017.

. SOUZA, H. S. P; FIOCCHI, C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, v. 13, n. 1, p. 13–27, 2016.

. SOUZA, M. M. et al. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 28, n. 3, p. 324-28, 2008.

. SOUZA, R. G. M. et al. Métodos de análise da composição corporal em adultos obesos. Revista de Nutrição, v. 27, n. 5, p. 569-83, 2014.

. SPOOREN, C. E. G. M. et al. Risk of impaired nutritional status and flare occurrence in IBD outpatients. Digestive and Liver Disease, v. 51, n. 9, p. 1265-69, 2019.

. STAPLEY, S. A. et al. Clinical features of bowel disease in patients aged <50 years in primary care: a large case-control study. The British Journal of General Practice, v. 67, n. 658, p. 336-344, 2017.

. STEINER, S. et al. Cyclosporine A Regulates Pro-Inflammatory Cytokine Production in Ulcerative Colitis. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, v. 63, n. 1, p. 53-63, 2015.

. STEINWURZ, F. Doenças inflamatórias intestinais. Revista Brasileira de Medicina, v.65, n.12, p 110-7, 2008.

. SUBLETTE, M. E. et al. Lack of Association of SNPs from the FADS1-FADS2 Gene Cluster with Major Depression or Suicidal Behavior. Psychiatric genetics, v. 26, n. 2, 81-6, 2016.

. TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS, TACO / NEPA – UNICAMP, 4ª. ed. revisada e ampliada, p. 161, Campinas: NEPAUNICAMP, 2011.

. TIAN, Y. et al. FADS1-FADS2 gene cluster confers risk to polycystic ovary syndrome. Scientific reports, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2016.

. TINTLE, N. L. et al. A genome-wide association study of saturated, mono- and polyunsaturated red blood cell fatty acids in the Framingham Heart Offspring Study. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 94, p. 65-72, 2015.

. TOMASELLO, G. et al. Nutrition in IBD patient's: what are the prospects? Progress in Nutrition, v. 17, n. 2, p. 79-86, 2015.

. TORRES, J. A. P., et al. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 31, n. 2, p. 115-9, 2011.

. TORRES, J. A. P., et al. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 31, n. 2, p. 115-9, 2011.

. TORRES, J. et al. Crohn's disease. The Lancet, v. 389, n. 10080, p. 1741-55, 2017.

. TORRES, J.; COLOMBEL, J. B. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. The Lancet, v. 387, n. 10014, p. 98-100, 2015.

. TRAGNONE, A. et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 7, n. 1, p. 47-51, 1995.

. UCHIYAMA, K. et al. The fatty acid profile of the erythrocyte membrane in initial-onset inflammatory bowel disease patients, Digestive Diseases and Sciences, v. 58, n. 5, p. 1235-43, 2013.

. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA National Nutrient Database for Standard Reference, 2015.Disponível em: https://ndb.nal.usda.gov/. Acesso em: 14 agosto de 2018.

. URANGA, J. A. et al. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. Pharmacological Reports, v. 68, n. 4, p. 816-26, 2016.

. URBANO, A. P. S. et al. Nutritional intake according to injury extent in ulcerative colits patients. Journal of Human Nutrition and Dietetics, v. 26, n. 5, p. 445-51, 2013.

. VALÉRIO, F. B. Síndrome do intestino curto: aspectos nutrológicos e novas abordagens terapêuticas. Dissertação do Curso de Especialização em Nutrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2014;

. VALONQUEIRO, A. et al. Nutritional status and body composition in patients with Crohn´s disease: a case-control study. Clinical Nutrition, v. 24, n. 4, p. 545, 2005.

. VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis, v. 4, n. 1, p. 7-27, 2010.

. VANCASSEL, S. et al. Hyperactivity in the rat is associated with spontaneous low level of n-3 polyunsaturated fatty acids in the frontal córtex. Behavioural Brain Research, v. 180, n. 2, p. 119-26, 2007.

. VENEMA, W. T. C. U. et al. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. Journal of Pathology, v. 241, n.2, p. 146-58, 2016.

. VERSTOCKT, B. et al. New treatment options for inflammatory bowel diseases. Journal of Gastroenterology, v.53, n. 5, p. 585-90, 2018.

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

. WANG, D. D.; HU, F. B. Dietary fat and risk of cardiovascular disease: recent controversies and advances. Annual Review of Nutrition, v. 37, p. 423-46, 2017.

. WANG, F. et al. Carbohydrate and protein intake and risk of ulcerative colitis: systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. Clinical Nutrition, v. 36, n. 5, p. 1259-65, 2017.

. WANG, L. et al. Fatty Acid Desaturase 1 (FADS1) gene polymorphisms control human hepatic lipid composition. Hepatology, v. 61, n. 1, p. 119-28, 2015.

. WANG, Y.; PROCTOR, S. D. Current issues surrounding the definition of trans-fatty acids:

. WĘDRYCHOWICZ, A.; ZAJĄC, A.; TOMASIK, P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. World Journal of Gastroenterology, v. 22, n. 3, p. 1045-66, 2016.

. WELSH, J. A. et al. Consumption of added sugars is decreasing in the United States. American Journal of Clinical Nutrition, v. 94, n. 3, p. 726-34, 2011.

. WEYLANDT, S. F. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: Towards an understanding of resolvin and protectin formation Omega-3 fatty acids and their resolvin/protectin mediators. Prostaglandins and Other Lipid Mediators, v. 97, p. 73-82, 2012.

. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998.

. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2011.

. YAMAMOTO, T.; NAKAHIGASHI, M.; SANIABADI, A. R. Review article: diet and inflammatory bowel disease - epidemiology and treatment. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, v. 30, n. 2, p. 99-112, 2009.

. YANG, Q. et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. JAMA Internal Medicine, v. 174, n. 4, p. 516-24, 2014.

. YANG, Q. et al. Association of two polymorphisms in the FADS1/FADS2 gene cluster and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, v. 8, n. 6, p. 7318-31, 2015.

. ZALTMAN, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? Caderno Saúde Pública, vol. 23, n. 5, p. 992-93, 2007.

. ZHANG, B. et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. Nature Genetics, v. 46, n. 6, p. 533-42, 2014.

. ZHANG, J.Y.; KOTHAPALLI K.S.D; BRENNA, J.T. Desaturase and elongase limiting endogenous long chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, v. 19, n. 2, p. 103-10, 2016.

**ANEXOS**

**ANEXO A** – Documentação Comitê de Ética

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** "GENÔMICA NUTRICIONAL APLICADA À DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UM ESTUDO DE POLIMORFISMOS NOS GENES FADS (FATTY ACID DESATURASE) E SUA RELAÇÃO COM A DIETA".

**Pesquisador:** LARISSA BARROS PINTO FRANCO

**Área Temática:** Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

**Versão:** 2

**CAAE:** 12911919.6.0000.5257

**Instituição Proponente:** Instituto de Nutrição Josué de Castro

**Patrocinador Principal:** HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.442.850

**Apresentação do Projeto:**
Protocolo 142-19. Respostas recebidas em 07/06/2019.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**
Trata-se de uma resposta ao parecer CEP n. 3.356.533, datado em 29 de maio de 2019.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**
Vide item "Conclusões ou Pendências e Listas de Inadequações".

**Recomendações:**
Vide item "Conclusões ou Pendências e Listas de Inadequações".

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1) Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (documento intitulado "TCLEFADSAJUSTADO.doc" postado em 14/03/2019):

1.1) O TCLE apresenta palavras ou expressões que são de difícil compreensão para a população leiga. Solicita-se que o TCLE seja COMPLETAMENTE revisto e ESCRITO EM LINGUAGEM CLARA E ACESSÍVEL, substituindo os termos técnicos por palavras de fácil entendimento ou adicionando uma breve explicação sobre o termo empregado no texto (Itens II.23 e IV.1.b, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Pendência atendida. Segue documento corrigido em anexo.

ANÁLISE: Pendência atendida.

1.2) Devem ser informados os mecanismos que serão adotados para a proteção dos dados genéticos. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: As coletas serão feitas no próprio hospital e não serão utilizadas para nenhum outro fim que não seja esse estudo. Todo material coletado (da bochecha e do sangue) será armazenado no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro – Prédio de Ciências da Saúde da UFRJ, para realização das análises e quando terminado o estudo serão devidamente descartadas. Os resultados dos exames, bem como a avaliação do prontuário somente serão avaliados pelos pesquisadores envolvidos no projeto e dos profissionais que possam vir a ter relacionamento de atendimento e/ou de cuidados com paciente. Nenhuma informação confidencial, seja do prontuário, como dos resultados da coleta dos exames serão distribuídas para terceiros.

ANÁLISE: Pendência atendida.

1.3) No caso em tela, trata-se de biorrepositório atrelado a um projeto específico. Logo, o TCLE deve conter consentimento de autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano (sangue, urina, etc.) (Resolução CNS 441/11, itens 2.II e 6; Portaria MS 2.201/11, Capítulo II, Artigos 5° e Capítulo III, Artigo 8). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: No termo de consentimento o participante declara ter sido informado a respeito das informações sobre o estudo, ficando claro quais os objetivos do estudo, as etapas a serem realizadas, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Além disso, tem-se a autorização por escrito do participante sobre a utilização do material biológico humano (conteúdo da bochecha e sangue) por meio da coleta, armazenamento temporário (até o término do projeto) e avaliação dos dados obtidos.

ANÁLISE: Pendência atendida.

2) Solicita-se anexar TCLE, com texto adequado, para os participantes do grupo controle, provenientes do ambulatório de Ortopedia.

RESPOSTA: Pendência atendida. Segue documentos em anexo.

ANÁLISE: Pendência atendida.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n. 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais - a contar da data de aprovação do protocolo - que permitam ao Cep acompanhar o desenvolvimento dos projetos. Esses relatórios devem conter as informações detalhadas - naqueles itens aplicáveis - nos moldes do relatório final contido no Ofício Circular n. 062/2011: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/conep/relatorio_final_encerramento.pdf>, bem como deve haver menção ao período a que se referem. Para cada relatório, deve haver uma notificação separada. As informações contidas no relatório devem ater-se ao período correspondente e não a todo o período da pesquisa até aquele momento.

2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, identificando-se, por cor, negrito ou sublinhado, a parte do documento a ser modificada, isto é, além de apresentar o resumo das alterações, juntamente com a justificativa, é necessário destacá-las no decorrer do texto (item 2.2.H.1, da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|---|---|---|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1315028.pdf | 07/06/2019 23:42:31 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEFADSAJUSTADO_caso.doc | 07/06/2019 23:34:37 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEFADSAJUSTADO_controle.doc | 07/06/2019 23:34:08 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | Resposta_parecer.docx | 07/06/2019 23:33:02 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | folhaDeRosto.pdf | 01/05/2019 01:35:30 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhadeRostoAssinada.pdf | 01/05/2019 01:34:56 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Carta_de_Apresentacao.pdf | 07/04/2019 11:55:27 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | CartaApresentacaoPesquisa.doc | 07/04/2019 11:54:10 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | Recordatorio.docx | 15/03/2019 18:29:23 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | FormularioControle.docx | 15/03/2019 18:29:07 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | FormularioDII.docx | 15/03/2019 18:28:50 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | CV_lattes_Pesquisadores.pdf | 15/03/2019 18:22:26 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | CV_lattes_Pesquisadores.doc | 15/03/2019 18:21:52 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Termo_de_Compromisso_do_Investigador_Assinado.pdf | 15/03/2019 18:20:27 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Termo_de_Compromisso_do_Investigador_sem_Assinatura.doc | 15/03/2019 18:20:12 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Carta_de_Coparticipacao_do_HUCFF.pdf | 15/03/2019 18:17:49 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Carta_de_Coparticipacao_do_HUCFF.doc | 15/03/2019 18:17:38 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Carta_de_Coparticipacao_do_INJC.pdf | 15/03/2019 18:17:21 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Instituição e | Carta_de_Coparticipacao_do_INJC.doc | 15/03/2019 18:17:08 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |

Continuação do Parecer: 3.442.850

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Infraestrutura | Carta_de_Coparticipacao_do_INJC.doc | 15/03/2019 18:17:08 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | Carta_de_Coparticipacao_do_laboratorio.pdf | 15/03/2019 18:11:16 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | Carta_de_Coparticipacao_do_laboratorio.doc | 15/03/2019 17:57:49 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | CartaCoparticipacaoDepartamentoOrtopedia.pdf | 15/03/2019 17:57:07 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | CartaCoparticipacaoOrtopedia.doc | 15/03/2019 17:56:53 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | CG.pdf | 15/03/2019 17:56:03 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Outros | CartaCoparticipacaoGastroenterologia.doc | 15/03/2019 17:54:57 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEFADSAJUSTADO.doc | 14/03/2019 23:33:34 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETOLARISSA.pdf | 14/03/2019 23:28:21 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETOLARISSA.docx | 14/03/2019 23:27:58 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA.pdf | 14/03/2019 23:25:10 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA.doc | 14/03/2019 23:24:53 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_Infraestrutura.pdf | 14/03/2019 23:24:22 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_Infraestrutura.doc | 14/03/2019 23:24:04 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Orçamento | Orcamento.pdf | 14/03/2019 23:23:17 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |
| Orçamento | Orcamento.doc | 14/03/2019 23:23:01 | LARISSA BARROS PINTO FRANCO | Aceito |

**Situação do Parecer:**
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**
Não

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

RIO DE JANEIRO, 08 de Julho de 2019

**Assinado por:**
**Carlos Alberto Guimarães**
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

**ANEXO B** – Termo de Consentimento Pacientes DII

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Departamento de Nutrição e Dietética

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Resolução n o 466/2012. Conselho Nacional de Saúde.

**Dados de Identificação:**

Título do projeto: "*GENÔMICA NUTRICIONAL APLICADA À DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UM ESTUDO DE POLIMORFISMOS NOS GENES FADS (FATTY ACID DESATURASE) E SUA RELAÇÃO COM A DIETA*".

Pesquisadores Responsáveis: Larissa Barros Pinto Franco e Marcia Soares da Mota

Instituição a que pertence o Pesquisador responsável: Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Telefones para contato: (21) 98392-3920 (Larissa) ou (21) 99882-8307 (Profa. Márcia)

Nome do Voluntário: _____

Idade:_____ anos R.G.:_____

**Termo de Esclarecimento**

As informações nesse documento são para você decidir se quer participar deste estudo, que se chama "*Genômica nutricional aplicada à doença inflamatória intestinal: um estudo de polimorfismos nos genes FADS (fatty acid desaturase) e sua relação com a dieta*". Neste estudo se pretende avaliar se a inflamação do intestino ou o tipo de alimentação do indivíduo interfere nos genes que formam as gorduras existentes no corpo.

A hipótese dessa pesquisa é de que os indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII) possuem mais alterações nestes genes que formam alguns dos tipos de gordura existentes no corpo, podendo contribuir para o aumento da inflamação. Além disso, a qualidade da gordura ingerida também pode gerar mais inflamação no intestino.

Você que é paciente do ambulatório de gastroenterologia, que tem doença doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, após aceitação do convite, terá seus dados comparados com participantes de um outro grupo formado de pacientes sem a DII, tornando mais clara quais as diferenças genéticas existentes entre os indivíduos com e sem a doença do intestino.

1

_____ _____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa Assinatura do Pesquisador Responsável

Você fará um cadastro com informações gerais (idade, estado civil, local de nascimento, profissão, número de pessoas moram com você, raça, presença ou não de sintomas intestinais, uso de medicamentos, sono, atividade física e vida social) e informações sobre alimentação (tipo e quantidade). Estes dados poderão ser completados com a consulta do seu prontuário.

Para avaliar as possíveis alterações genéticas dessas gorduras será realizado uma técnica que utiliza um tubinho livre de germes com 5mL de água destilada para realização de bochecho (mistura da saliva com a água destilada na boca), a fim de conseguir fazer a leitura genética e sendo coletada por profissional habilitado. Além disso, será necessário a coleta de sangue (1 tubinho de 4mL), que será coletada por profissional habilitado, para verificar o tipo de gordura armazenada no seu organismo e se alguma delas interfere na inflamação. Ambas as coletas serão feitas no próprio hospital e não serão utilizadas para nenhum outro fim que não seja esse estudo. Todo material coletado (da saliva e do sangue) será armazenado no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro – Prédio de Ciências da Saúde da UFRJ, para realização das análises e quando terminado o estudo serão devidamente descartadas.

Todo material e informações coletadas serão utilizados apenas para esta pesquisa, e as suas informações pessoais não serão divulgadas, pois, os resultados do estudo serão apresentados na forma de tabelas e gráficos, não sendo possível a identificação dos participantes. Além disso, somente os pesquisadores do projeto é que terão acesso aos seus dados pessoais e genéticos.

Sobre os riscos do projeto:

- Todos os profissionais são treinados e habilitados para realização dos exames, com uso dos equipamentos de proteção individual (luvas), boa higiene (lavagem das mãos e utensílios), descarte correto de materiais perfuro cortantes (agulhas) e manutenção da higiene da sala de coleta.
- Todos os materiais utilizados para coleta do material genético e sanguíneo são livres de germes, evitando qualquer tipo de contaminação.
- A leitura dos genes das gorduras (FADS) do estudo serão somente para identificar sua relação com a inflamação. Dessa forma, caso você seja possua essa alteração genética, ainda sim, essa descoberta não causará nenhum dano futuro. É uma descoberta necessária para que a longo prazo, seja possível desenvolver tratamentos mais adequados para seus portadores.
- Caso ocorra, por ventura, algum hematoma (pequena mancha roxa e dolorida) após a coleta de sangue, o profissional realizará a retirada da agulha imediatamente e fará compressão local por um período de dois minutos, a fim de evitar qualquer lesão posterior.
- Todos esses procedimentos são realizados no próprio hospital Clementino Fraga Filho.



Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador Responsável

É importante informar que não haverá nenhum tipo de pagamento pela sua participação, como também não haverá para você qualquer despesa pessoal com exames e consultas, já que as coletas do material serão feitas nos mesmo dia da consulta já agendada pelo seu médico, não precisando vir ao hospital exclusivamente para o projeto de pesquisa.

Você tem a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. E no ato da sua participação, caso sinta que houve algum dano/prejuízo na participação do projeto, você terá garantido o seu direito a buscar indenização por danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406 de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil").

Os resultados dos exames, bem como a avaliação do seu prontuário somente serão avaliados pelos pesquisadores envolvidos no projeto e dos profissionais que possam vir a ter relacionamento de atendimento e/ou de cuidados com você. **Nenhuma** informação confidencial sua, seja do prontuário, como dos resultados da coleta dos exames serão distribuídas para terceiros.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. O pesquisador e sua equipe se responsabilizam por garantir que seu nome e seus resultados individuais sejam totalmente sigilosos, não serão divulgados, garantindo a privacidade e a confidencialidade dos dados da pesquisa. Os resultados da pesquisa serão apresentados de forma geral em revistas científicas e palestras. Todas as consultas e exames serão acompanhados por profissionais treinados e realizados em locais adequados.

Ao final do projeto, a pesquisadora responsável, Larissa Barros Pinto Franco, tem a tarefa de dar os resultados individuais a cada participante da pesquisa realizando uma breve explicação quanto ao significado desses resultados. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável que pode ser encontrado no endereço Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Campus do Fundão. Cep: 21-941-913, HUCFF – Serviço de Gastroenterologia, telefone(s): (21) 25622417 e (21)98392-3920. Além disso, está garantido a assistência imediata, integral e gratuita dos serviços disponíveis no hospital universitário Clementino Fraga Filho para todos os participantes da pesquisa.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255 – Cidade Universitária/Ilha do Fundão - 7º andar, Ala E - pelo telefone 3938-2480, de segunda a sexta-feira, das 8 às 16 horas, ou



Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador Responsável

por meio do e-mail: cep@hucff.ufrj.br. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão que controla as questões éticas das pesquisas na instituição e tem como uma das principais funções proteger os participantes da pesquisa de qualquer problema.

Você receberá uma via desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, você e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

**Termo de Consentimento**

Declaro ter sido informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim pelos pesquisadores da pesquisa.

Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, as etapas a serem realizadas, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação não gera despesas para mim e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter. Além disso, dou minha autorização para utilização do material biológico humano (conteúdo da bochecha e sangue) por meio da coleta, armazenamento temporário (até o término do projeto) e avaliação dos dados obtidos.

Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

_____
Nome do Sujeito da Pesquisa

_____ Data: ____/____/____
Assinatura do Sujeito da Pesquisa

_____
Nome do Pesquisador Responsável

_____ Data: ____/____/____
Assinatura do Pesquisador Responsável

**ANEXO C** – Termo de Consentimento Pacientes Controle

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Departamento de Nutrição e Dietética

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Resolução n o 466/2012. Conselho Nacional de Saúde.

**Dados de Identificação:**

Título do projeto: "*GENÔMICA NUTRICIONAL APLICADA À DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UM ESTUDO DE POLIMORFISMOS NOS GENES FADS (FATTY ACID DESATURASE) E SUA RELAÇÃO COM A DIETA*".

Pesquisadores Responsáveis: Larissa Barros Pinto Franco e Marcia Soares da Mota

Instituição a que pertence o Pesquisador responsável: Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Telefones para contato: (21) 98392-3920 (Larissa) ou (21) 99882-8307 (Profa. Márcia)

Nome do Voluntário: _____

Idade:_____ anos R.G.:_____

**Termo de Esclarecimento**

As informações nesse documento são para você decidir se quer participar deste estudo, que se chama "*Genômica nutricional aplicada à doença inflamatória intestinal: um estudo de polimorfismos nos genes FADS (fatty acid desaturase) e sua relação com a dieta*". Neste estudo se pretende avaliar se a inflamação do intestino ou o tipo de alimentação do indivíduo interfere nos genes que formam as gorduras existentes no corpo.

A hipótese dessa pesquisa é de que os indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII) possuem mais alterações nestes genes que formam alguns dos tipos de gordura existentes no corpo, podendo contribuir para o aumento da inflamação. Além disso, a qualidade da gordura ingerida também pode gerar mais inflamação no intestino.

Você, colaborador, que não tem doença inflamatória intestinal, após aceitação do convite, terá seus dados comparados com participantes de um outro grupo formado de pacientes com doença inflamatória intestinal, tornando mais clara se existem diferenças genéticas existentes entre os indivíduos com e sem a doença do intestino e quais seriam essas alterações.



_____ _____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa Assinatura do Pesquisador Responsável

Você fará um cadastro com informações gerais (idade, estado civil, local de nascimento, profissão, número de pessoas moram com você, raça, presença ou não de sintomas intestinais, uso de medicamentos, sono, atividade física e vida social) e informações sobre alimentação (tipo e quantidade). Estes dados poderão ser completados com a consulta do seu prontuário.

Para avaliar as possíveis alterações genéticas dessas gorduras será realizado uma técnica que utiliza um tubinho livre de germes com 5mL de água destilada para realização de bochecho (mistura da saliva com a água destilada na boca), a fim de conseguir fazer a leitura genética e sendo coletada por profissional habilitado. Além disso, será necessário a coleta de sangue (1 tubinho de 4mL), que será coletada por profissional habilitado, para verificar o tipo de gordura armazenada no seu organismo e se alguma delas interfere na inflamação. Ambas as coletas serão feitas no próprio hospital e não serão utilizadas para nenhum outro fim que não seja esse estudo. Todo material coletado (da saliva e do sangue) será armazenado no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro – Prédio de Ciências da Saúde da UFRJ, para realização das análises e quando terminado o estudo serão devidamente descartadas.

Todo material e informações coletadas serão utilizados apenas para esta pesquisa, e as suas informações pessoais não serão divulgadas, pois, os resultados do estudo serão apresentados na forma de tabelas e gráficos, não sendo possível a identificação dos participantes. Além disso, somente os pesquisadores do projeto é que terão acesso aos seus dados pessoais e genéticos.

Sobre os riscos do projeto:

- Todos os profissionais são treinados e habilitados para realização dos exames, com uso dos equipamentos de proteção individual (luvas), boa higiene (lavagem das mãos e utensílios), descarte correto de materiais perfuro cortantes (agulhas) e manutenção da higiene da sala de coleta.
- Todos os materiais utilizados para coleta do material genético e sanguíneo são livres de germes, evitando qualquer tipo de contaminação.
- A leitura dos genes das gorduras (FADS) do estudo serão somente para identificar sua relação com a inflamação. Dessa forma, caso você seja possua essa alteração genética, ainda sim, essa descoberta não causará nenhum dano futuro. É uma descoberta necessária para que a longo prazo, seja possível desenvolver tratamentos mais adequados para seus portadores.
- Caso ocorra, por ventura, algum hematoma (pequena mancha roxa e dolorida) após a coleta de sangue, o profissional realizará a retirada da agulha imediatamente e fará compressão local por um período de dois minutos, a fim de evitar qualquer lesão posterior.
- Todos esses procedimentos são realizados no próprio hospital Clementino Fraga Filho.



Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador Responsável

É importante informar que não haverá nenhum tipo de pagamento pela sua participação, como também não haverá para você qualquer despesa pessoal com exames e consultas, já que as coletas do material serão feitas nos mesmo dia da consulta já agendada pelo seu médico, não precisando vir ao hospital exclusivamente para o projeto de pesquisa.

Você tem a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. E no ato da sua participação, caso sinta que houve algum dano/prejuízo na participação do projeto, você terá garantido o seu direito a buscar indenização por danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406 de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil").

Os resultados dos exames, bem como a avaliação do seu prontuário somente serão avaliados pelos pesquisadores envolvidos no projeto e dos profissionais que possam vir a ter relacionamento de atendimento e/ou de cuidados com você. **Nenhuma** informação confidencial sua, seja do prontuário, como dos resultados da coleta dos exames serão distribuídas para terceiros.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. O pesquisador e sua equipe se responsabilizam por garantir que seu nome e seus resultados individuais sejam totalmente sigilosos, não serão divulgados, garantindo a privacidade e a confidencialidade dos dados da pesquisa. Os resultados da pesquisa serão apresentados de forma geral em revistas científicas e palestras. Todas as consultas e exames serão acompanhados por profissionais treinados e realizados em locais adequados.

Ao final do projeto, a pesquisadora responsável, Larissa Barros Pinto Franco, tem a tarefa de dar os resultados individuais a cada participante da pesquisa realizando uma breve explicação quanto ao significado desses resultados. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável que pode ser encontrado no endereço Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Campus do Fundão. Cep: 21-941-913, HUCFF – Serviço de Gastroenterologia, telefone(s): (21) 25622417 e (21)98392-3920. Além disso, está garantido a assistência imediata, integral e gratuita dos serviços disponíveis no hospital universitário Clementino Fraga Filho para todos os participantes da pesquisa.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255 – Cidade Universitária/Ilha do Fundão - 7º andar, Ala E - pelo telefone 3938-2480, de segunda a sexta-feira, das 8 às 16 horas, ou



_____ _____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa Assinatura do Pesquisador Responsável

por meio do e-mail: cep@hucff.ufrj.br. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão que controla as questões éticas das pesquisas na instituição e tem como uma das principais funções proteger os participantes da pesquisa de qualquer problema.

Você receberá uma via desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, você e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

**Termo de Consentimento**

Declaro ter sido informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim pelos pesquisadores da pesquisa.

Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, as etapas a serem realizadas, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação não gera despesas para mim e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter. Além disso, dou minha autorização para utilização do material biológico humano (conteúdo da bochecha e sangue) por meio da coleta, armazenamento temporário (até o término do projeto) e avaliação dos dados obtidos.

Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

_____
Nome do Sujeito da Pesquisa

_____ Data: ____/____/____
Assinatura do Sujeito da Pesquisa

_____
Nome do Pesquisador Responsável

_____ Data: ____/____/____
Assinatura do Pesquisador Responsável

**ANEXO D** – Formulário de Cadastro

Entrevistador(a): _____ Data: / /

## IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Prontuário: _____

Endereço: _____ Bairro: _____

E-mail: _____ Tel: _____

Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino Idade: _____ D.N.: ____/____/____

Estado Civil: _____ Nº pessoas na residência: _____ Renda F.: _____

Escolaridade: _____ Profissão: _____

## ANAMNESE CLÍNICA

Antecedentes médicos familiares:

( ) CA ( ) DM (Tipo: ) ( ) DCV ( ) Obesidade ( )Dislipdemia ( ) Hipotireoidismo ( ) Doença Autoimune

Outros: _____

HDA (desordens orgânicas atuais): _____

Para DII:

Tempo da descoberta da doença: _____

Localização da doença: _____

HP (desordens orgânicas na infância, cirurgias realizadas, internações): _____

_____

Realiza algum tipo de dieta? ( ) Sim ( ) Não

Tipo: _____ Tempo: _____

## MEDICAMENTOS

| Nome/Fabricante | Dose/Frequência | Há quanto tempo | Motivo |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Faz uso de algum suplemento alimentar, vitamínico ou de minerais? ( ) Sim ( ) Não

Tipo: _____ Tempo: _____

## CONDIÇÕES GASTRINTESTINAIS

Apetite: ( ) Normal ( )Reduzido ( ) Aumentado Hábito de beliscar: ( ) Sim ( ) Não

Horário de maior apetite: ( ) Manhã ( ) Almoço ( ) Tarde ( ) Jantar ( ) Madrugada

Dentição: ( ) Normal ( ) Ausente ( ) Insuficiente ( ) Prótese parcial ( ) Prótese total

Mastigação: ( ) Lenta ( ) Rápida Digestão: ( ) Boa ( )Regular ( ) Ruim Azia: ( ) Sim ( ) Não

Dores e/ou estufamento: ( ) Sim ( ) Não Horário: _____

Função Intestinal (Escala de Bristol): _____

Fístula(s): : ( ) Sim ( ) Não Tipo: _____

Ingestão Hídrica: ( ) < 1 litro/dia ( ) 1 a 2 litros/dia ( ) > 2 litros/dia

## HÁBITOS SOCIAIS E ESTILO DE VIDA

Bebida Alcóolica: ( ) Nunca ( ) Eventualmente ( ) Diariamente ( ) Fins de semana

Tipo de bebida alcóolica: ( ) Fermentados ( ) Destilados

Consumo/dia:

Fumo: ( ) Nunca ( ) Ex-fumante – Há quanto tempo? ( ) Fumanate – Quantidade/dia:

## ANAMNESE ALIMENTAR

Aversões: _____

Quantas refeições faz ao dia? ( ) Café da manhã ( ) Colação ( ) Almoço ( ) Lanche da tarde ( ) Jantar ( ) Ceia

Alergia Alimentar: ( ) Sim ( ) Não Características: _____

Mudanças no fim de semana: ( ) Sim ( ) Não Características: _____

Quem prepara as refeições em casa? _____

## AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

| Parâmetros | |
|---|---|
| **Data** | / / |
| Estatura (m) | |
| Peso atual (Kg) | |
| IMC (Kg/m$^2$) | |
| **Perímetros/Dobras Cutâneas** | |
| C. cintura (cm) | |

| RECORDATÓRIO 24H | | | |
|---|---|---|---|
| ID Participante: | Onda: | Data da realização: | Data do dia anterior: |
| Dia da semana: | | | Sexo do participante: ( ) Masculino ( )Feminino |
| Nome do Participante: | | | |

***Anote o horário, o nome da refeição e as bebidas e alimentos (ingredientes e preparações) consumidos no dia anterior. Não esquecer as medidas caseiras (utensílios) e marcas de produtos se for o caso.***

| Horário | Refeição | Preparações | Utilizada na preparação | | | Consumida | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Alimentos e bebidas | Quantidade | Medida caseira | Quantidade | Medida caseira |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

**ANEXO E** – Índices de Atividade DC e RCU

## Índice de atividade Harvey e Bradshaw

| Variavel | Descrição | Escore |
|---|---|---|
| 1 | BEM ESTAR GERAL | 0 = muito bom<br>1 = bom<br>2 = ruim<br>3 = muito ruim<br>4 = péssimo |
| 2 | DOR ABDOMINAL | 0 = nenhum<br>1 = lveve<br>2 = moderado<br>3 = severo |
| 3 | Nº EVACUAÇÕES LÍQUIDAS / DIA | 1 = por nº evacuação |
| 4 | MASSA ABDOMINAL | 0 = nenhuma<br>1= duvidosa<br>2 = bem definida<br>3 = bem definida e dolorosa |
| 5 | COMPLICAÇÕES | 1 ponto por item<br>• artralgia<br>• uveite<br>• eritema nodoso<br>• úlcera aftóides<br>• pioderma gangrenoso<br>• fissura anal<br>• fistula anal<br>• abcesso |

## Escore de Mayo Parcial

| | Descrição | Escore |
|---|---|---|
| 1 | Frequência das evacuações | 0 = normal para o paciente<br>1= 1-2 evacuações/dia a mais que o normal<br>2 = 3-4 evacuações/dia a mais que o normal<br>3 = ≥ 5 evacuações/dia a mais que o normal |
| 2 | Sangramento retal | 0 = sem sangue<br>1 = raias de sangue < ½ do tempo<br>2 = sangue vivo evidente na maioria das evacuações<br>3 = evacuações com sangue puro |
| 3 | Avaliação médica global* | 0 = normal<br>1= doença leve<br>2 = doença moderada<br>3 = doença grave |
| | **Total** | **Soma dos escores das variáveis de 1 a 3** |

➔ * a avaliação médica global leva em consideração a queixa diária do paciente de desconforto abdominal, a sensação geral de bem-estar, achados do exame físico e o desempenho do paciente para atividades diárias.

| Escore | Gravidade |
|---|---|
| 0 a 1 | Remissão Clínica |
| 2 - 4 | Atividade Leve |
| 5 - 6 | Atividade Moderada |
| 7 - 9 | Atividade Grave |