

Terapia Nutricional na Doença de Crohn

*Autoria: Sociedade Brasileira de Nutrição
Parenteral e Enteral
Associação Brasileira de Nutrologia*

Elaboração Final: 8 de setembro de 2011

Participantes: Silva MLT, Dias MCG, Vasconcelos ML,
Sapucahy MV, Catalani LA, Miguel BZB, Buzzini R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, como busca manual, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores (*MeSH Terms*): *Crohn’s disease, nutritional support, intestinal inflammatory disease, nutritional therapy; outcome; adverse effects.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Esta diretriz tem por finalidade proporcionar aos profissionais da saúde uma visão geral sobre a terapia nutricional no paciente portador de doença de Crohn, com base na evidência científica disponível. O tratamento do paciente deve ser individualizado de acordo com suas condições clínicas e com a realidade e experiência de cada profissional.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Várias teorias são avaliadas com o intuito de elucidar a exata etiologia da doença, sendo a mais aceita a que descreve o processo inflamatório da doença de Crohn (DC) dependente da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Considera-se a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e o desequilíbrio da microbiota intestinal^{1,2}(B).

1. QUAL É A INFLUÊNCIA QUE A CRISE AGUDA DA DC EXERCE NO ESTADO NUTRICIONAL E METABOLISMO?

A desnutrição na DC ocorre em 23,7% a 82% dos casos³⁻⁵(B). A resposta inflamatória sistêmica⁶(B), ao lado da baixa ingestão oral^{7,8}(B), é a principal causa da elevada taxa de desnutrição.

A anorexia é secundária ao aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , interleucina 1, interleucina 6) e adipocinas (leptinas, adiponectinas, resistinas)^{3,9}(B). Associa-se ainda à má absorção de nutrientes durante os períodos de atividade ou remissão da doença¹⁰(B).

O gasto energético de repouso (GER) pode variar dependendo da atividade inflamatória, da extensão da doença ou do estado nutricional¹¹(B). Mudanças no metabolismo dos substratos, com redução na oxidação de carboidratos e aumento na oxidação de lipídeos, são similares às alterações ocorridas durante o jejum e não específicas da doença, sendo reversíveis com a oferta nutricional adequada¹²(B). A ingestão de 25 a 30 kcal/kg/dia é geralmente adequada para atingir as necessidades de energia e nutrientes.

Deficiências de vitaminas e micronutrientes são comuns especialmente na fase aguda da DC ou após cirurgias extensas¹³⁻¹⁵(B). Especial atenção deve ser dada à deficiência de cálcio e vitamina D, em razão da alta prevalência de osteopenia¹⁶(B)¹⁷(D), e aos distúrbios hidroeletrólíticos, principalmente nos casos que evoluem para síndrome do intestino curto¹⁸(D).

Crianças e adolescentes apresentam redução na velocidade de crescimento em 15% a 40% dos casos¹⁹(A).

O Índice de Massa Corporal (IMC) baixo e a redução de peso refletem o prejuízo do estado nutricional¹²(B), como também o controle difícil da doença¹⁴(B).

Recomendação

A desnutrição é frequente na DC e ocorre em decorrência de resposta inflamatória sistêmica, ingestão oral inadequada, redução da absorção e deficiências de vitaminas e minerais.

2. QUAL É A INFLUÊNCIA QUE AS DROGAS EXERCEM NO ESTADO NUTRICIONAL E NO RESULTADO CIRÚRGICO DOS PACIENTES COM DC ?

Na DC, o tratamento com corticoide aumenta a ingestão alimentar (proteínas e calorias), sem, contudo, resultar em balanço nitrogenado positivo²⁰(B).

Em pacientes com doença inflamatória intestinal com risco de complicações gerais pós-operatórias associadas ao uso de corticosteroides, 40 mg de corticoide oral no pré-operatório podem apresentar aumento no risco de complicações total. O uso de imunomoduladores (azatioprina, ciclosporina e infliximab) no pré-operatório não aumentou o risco de complicações pós-operatórias^{21,22}(B).

O papel do infliximab em crianças de 6 a 17 anos com DC de moderada a grave pode aumentar o crescimento linear e a massa óssea²²(B). O papel do hormônio de crescimento para favorecer o crescimento de crianças com DC não está claro^{23,24}(B).

Recomendações

- Na DC, o tratamento com corticosteroide aumenta a ingestão alimentar, entretanto, não favorece o balanço nitrogenado positivo. Além disso, o uso de corticosteroide no pré-

operatório aumenta o risco de complicações gerais e infecciosas no pós-operatório;

- O uso de imunossuppressores pré-operatório não se associa a complicações no pós-operatório.

3. QUAL É A INFLUÊNCIA QUE O ESTADO NUTRICIONAL EXERCE NOS RESULTADOS DA DC?

As alterações nutricionais dependem da extensão e da gravidade com que se manifestam as moléstias, agravando o prognóstico tanto do paciente em tratamento clínico, quanto daqueles submetidos a cirurgias, além do comprometimento da função imunológica²⁵(D).

A mortalidade da DC está associada à desnutrição proteico-calórica ao lado do desequilíbrio hidroeletrólítico²⁶(B). Após 10 anos de evolução da DC, o risco de morte é maior nos pacientes com diagnóstico após os 40 anos²⁷(B).

A desnutrição no pré-operatório aumenta as complicações cirúrgicas, inclusive deiscência de anastomoses²⁸⁻³⁰(B); podendo aumentar a taxa de mortalidade, permanência hospitalar e custos³¹(B).

A desnutrição é fator de prognóstico ruim e que contribui direta e indiretamente para os resultados de pacientes com doença inflamatória intestinal hospitalizados, incluindo maiores mortalidade, permanência hospitalar, necessidade de nutrição parenteral e incidência de fístula digestiva, além da necessidade de ressecção intestinal por obstrução³²(B).

Recomendação

A desnutrição exerce um efeito negativo na evolução clínica, na taxa de complicações pós-operatórias e de mortalidade.

4. QUAIS SÃO OS OBJETIVOS DA TERAPIA NUTRICIONAL (TN) NA DC?

A TN tem como objetivo corrigir a desnutrição e a deficiência de nutrientes e reverter suas consequências metabólicas e patológicas³³(D).

Em crianças com DC e atraso no crescimento, o escore de crescimento é aumentado significativamente ao receber terapia nutricional enteral (TNE) comparado ao tratamento com corticosteroide^{19,34}(A)³⁵(B). A indicação cirúrgica feita de forma criteriosa também se mostra favorável ao crescimento em crianças em fase prepuberal com DC refratária³⁶⁻³⁸(B).

Benefícios são verificados em longo prazo com o uso de TNE na remissão da doença em crianças, o que pode reduzir o uso de corticosteroides³⁹(B), podendo ser indicada como tratamento de primeira linha para crianças com a doença leve a moderada⁴⁰(C).

A melhora da desnutrição pode melhorar a qualidade de vida (QV) na DC, uma vez que determina melhora do bem-estar geral⁴¹(B).

A influência da TN foi testada na QV de crianças e adolescentes com DC, seguidas com TNE exclusiva. A melhora relacionada com quadro intestinal e sensação de bem-estar parece ultrapassar os aspectos negativos relacionados à sonda nasoenteral, podendo haver melhora significativa da QV^{42,43}(B).

Recomendações

- Em crianças com DC, a TNE deve ser indicada para evitar atraso no crescimento, na doença leve a moderada;
- A TNE exclusiva melhora a QV em crianças portadoras de DC;
- A TN tem como objetivo prevenir ou tratar a desnutrição proteico-calórica e/ou deficiências nutricionais específicas associadas à DC.

5. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES DA TN NA FASE AGUDA E NA REMISSÃO DA DC?

TRATAMENTO NA FASE AGUDA

A taxa de remissão com a TNE exclusiva é alta (53% a 80%), independente da fórmula, mas os corticosteroides são mais efetivos em induzir remissão. Entretanto, deve-se considerar que o uso destes medicamentos causa efeitos colaterais, ao contrário da dieta enteral, que costuma ser bem tolerada⁴⁴⁻⁴⁸(A).

Na fase aguda da DC, o uso combinado da TNE e drogas está indicado em pacientes desnutridos, assim como em pacientes com estenose do intestino⁴⁹(D).

Em pediatria, os corticosteroides estão associados a efeitos adversos ainda mais importantes, destacando-se atraso do crescimento. A TNE é efetiva em induzir a remissão na DC ativa. Ao analisar crianças, autores demonstraram que a TNE foi tão efetiva quanto os corticoides em induzir remissão na DC ativa⁵⁰(A). A melhora do crescimento e desenvolvimento, sem os efeitos colaterais dos corticosteroides, faz da TNE a melhor escolha para tratamento primário de primeira linha em crianças com DC ativa⁵⁰(A).

Não são observadas vantagens no uso de TNP, TNE ou dieta oral em pacientes com colite da DC, o indicado seria manter o doente com TNP e jejum oral, para garantir repouso intestinal⁵¹(A).

A TNP está indicada em casos em que a TNE não é possível: obstrução intestinal, intestino curto com malabsorção grave, distúrbios hidroeletrolíticos graves, dismotilidade intestinal grave, fístulas de alto débito ou deiscências de anastomose. A TNP também pode ser usada quando ocorrer intolerância à TNE ou impossibilidade

de manutenção adequada de dieta oral associada à ausência de via de acesso para TNE⁴⁹(D).

A TNP em longo prazo deve ser reservada para situações de desnutrição crônica associada à falência intestinal, por ressecções intestinais prévias e, neste caso, pode melhorar a reabilitação e reintegração social⁵²(B). Entretanto, a TNP domiciliar apresenta complicações que podem comprometer a qualidade de vida, independente da DC, como sepse pelo cateter, trombose venosa e alteração hepática⁵³(D).

Recomendações

- Em adultos com DC, a taxa de remissão com a TNE exclusiva é alta, independentemente da fórmula, mas os corticosteroides são mais efetivos em induzir remissão;
- Em crianças com DC ativa, a TNE é a melhor escolha para tratamento de primeira linha;
- A TNP não deve ser usada como tratamento primário em paciente com DC ativa.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A TNE parece ser efetiva na prevenção das crises de agudização e manutenção da remissão. Observa-se menor recidiva das crises quando administrada metade das necessidades nutricionais como nutrição enteral (dieta elementar) e metade como dieta normal⁵⁴⁻⁵⁶(A), do que somente dieta normal. Sugere-se que a TNE suplementar pode ser efetiva na manutenção da remissão na DC, mas estudos com maior número de pacientes são necessários⁵⁶(A).

O uso de suplemento nutricional oral em complemento à dieta habitual é seguro, bem tolerado e efetivo na manutenção da remissão na DC⁵⁷(B).

A ingestão diária de suplemento oral de 600 kcal é possível em pacientes com DC inativa; a

ingestão oral com suplemento nutricional em quantidade superior a esta só é possível por muito curto período de tempo na DC ativa^{58,59}(A).

Ao avaliar o impacto da TNE na recorrência clínica e endoscópica conclui-se que a suplementação em longo prazo pode reduzir significativamente a recorrência clínica e endoscópica⁶⁰(B).

Recomendações

- A TNE suplementar pode ser efetiva na manutenção da remissão na DC;
- A TNP não é recomendada para manutenção da remissão;
- Nos casos de pacientes com inflamação intestinal persistente, como naqueles dependentes de corticoidoterapia, é recomendado o uso de suplemento nutricional oral.

6. QUAL É O PAPEL DA TN NO PERIOPERATÓRIO DE DC?

Pacientes com risco nutricional grave caracterizado por perda de mais de 10% do peso em três a seis meses, IMC < 18,5 kg/m² e/ou albumina sérica menor que 3,0 g/l apresentam aumento das complicações no pós-operatório²⁶(B).

A TN combinando TNE e TNP é superior a TNE e TNP isoladas no perioperatório em pacientes com DC. Há redução da morbidade, permanência hospitalar e custo-efetividade em pacientes que recebem TN combinada⁶¹(B).

A TNP deve ser indicada no perioperatório de pacientes com DC para prevenir e tratar a desnutrição, conforme o recomendado para as demais doenças crônicas, em pacientes que não se alimentam por via oral ou enteral adequadamente. Quando bem indicada, a TNP melhora o estado nutricional e diminui as consequências da desnutrição⁶²(D).

Recomendação

Pacientes com DC e história de perda de peso no pré-operatório e albumina baixa apresentam aumento de complicações. Nesses pacientes, a nutrição perioperatória é recomendada.

7. FÓRMULAS ESPECÍFICAS EM TNE E TNP EXERCEM ALGUM BENEFÍCIO NO TRATAMENTO DA DC?

TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL (TNE)

Estudos avaliaram e compararam a eficácia de fórmulas à base de aminoácidos livres, peptídeos ou proteína intacta na DC ativa. Nenhuma diferença em relação às fórmulas padrão foi encontrada^{63,66}(A), como também não foi demonstrado o benefício de fórmulas enterais modificadas (modificação do teor lipídico, inclusão de glutamina, ácido graxo ômega 3 e TGF- β), não recomendando o seu uso⁴⁹(D).

Não é observada diferença estatística significativa entre o uso de dieta enteral com fórmula elementar ou polimérica em pacientes com DC em fase aguda⁴⁸(A).

Fórmulas com proteína intacta e acrescidas de glutamina não demonstraram superioridade com relação à fórmula padrão em DC ativa, do ponto de vista clínico e nutricional^{66,67}(A).

Fórmulas enterais suplementadas com o fator $\beta 2$ de crescimento transformador (TGF- $\beta 2$) foram avaliadas, encontrando redução da inflamação da mucosa, redução de citocinas pró-inflamatórias no íleo e cólon e aumento do TGF- $\beta 2$ m-RNA. Entretanto, as vantagens clínicas destas formulações modificadas permanecem não comprovadas, com ausência de estudos clínicos adequados^{68,69}(B).

O efeito anti-inflamatório dos ácidos graxos ômega 3 tem sido avaliado em estudos que envolvem desordens inflamatórias intestinais crônicas, sendo observado que cápsulas entéricas de ácido graxo ômega 3 podem ser efetivas quando administradas para manutenção da remissão na DC^{70,72}(A). Entretanto, os estudos são inconclusivos e ainda faltam dados para indicar seu uso de rotina.

Tratamento com ácido graxo ômega 3 não foi efetivo para prevenção de recaídas na DC. Apesar de ser uma promessa como terapia na doença inflamatória intestinal, há necessidade de mais estudos clínicos randomizados e controlados⁷³(A)⁷⁴(D).

Recomendações

- As fórmulas com aminoácidos livres ou peptídeos não são recomendadas no tratamento da DC;
- O benefício de fórmulas especializadas (modificação do teor lipídico, inclusão de glutamina, ácido graxo ômega 3 e TGF- β) não está claro no tratamento da DC.

TERAPIA NUTRICIONAL PARENTERAL (TNP)

Não há evidência de melhora com a adição de glutamina 0,3 g/kg de L-alanil- L-glutamina na TNP com relação à permeabilidade intestinal, concentração plasmática, parâmetros nutricionais, atividade da doença e permanência hospitalar⁷⁵(A).

A eficácia de emulsão lipídica enriquecida com ácido graxo ômega 3 ainda não foi usada na TNP de pacientes com DC ativa.

Recomendação

O uso de nutrição com glutamina e/ou ácido graxo ômega 3 na DC ativa não é recomendado, pois não existe comprovação de benefícios, sendo necessária a realização de mais estudos.

REFERÊNCIAS

1. Van Heel DA, Fisher SA, Kirby A, Daly MJ, Rioux JD, Lewis CM. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Hum Mol Genet* 2004;13:763-70.
2. Riis L, Vind I, Vermeire S, Wolters F, Katsanos K, Politi P, et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:24-32.
3. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008;24:694-702.
4. Costas Armada P, Garcia-Mayor RV, Laranaga A, Seguin P, Perez Mendez LF. Rate of undernutrition and response to specific nutritional therapy in Crohn's disease. *Nutr Hosp* 2009;24:161-6.
5. Benjamin J, Makharia GK, Kalaivani M, Joshi YK. Nutritional status of patients with Crohn's disease. *Indian J Gastroenterol* 2008;27:195-200.
6. Reimund JM, Arondel Y, Escalin G, Finck G, Baumann R, Duclos B. Immune activation and nutritional status in adult Crohn's disease patients. *Dig Liver Dis* 2005;37:424-31.
7. Hodges P, Gee M, Grace M, Sherbaniuk RW, Wensel RH, Thomson AB. Protein-energy intake and malnutrition in Crohn's disease. *J Am Diet Assoc* 1984;84:1460-4.
8. Rigaud D, Angel LA, Cerf M, Carduner MJ, Melchior JC, Sautier C, et al. Mechanisms of decreased food intake during weight loss in adult Crohn's disease patients without obvious malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1994;60:775-81.
9. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:100-5.
10. Vaisman N, Dotan I, Halack A, Niv E. Malabsorption is a major contributor to underweight in Crohn's disease patients in remission. *Nutrition* 2006;22:855-9.
11. Kushner RF, Schoeller DA. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1991;53:161-5.
12. Wendland BE, Aghdassi E, Tam C, Carrier J, Steinhart AH, Wolman SL, et al. Lipid peroxidation and plasma antioxidant micro-nutrients in Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2001;74:259-64.
13. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hebuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:185-91.
14. Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, Miranda A, Tavares L, Moura-Santos P, et al. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2551-6.
15. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with

- inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:311-9.
16. Sentongo TA, Semaio EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1077-81.
 17. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1162-74.
 18. Shiloni E, Coronado E, Freund HR. Role of total parenteral nutrition in the treatment of Crohn's disease. *Am J Surg* 1989;157:180-5.
 19. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003873.
 20. Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, De Gaetano A, Greco AV, Tataranni PA, et al. Twenty-four-hour energy balance in Crohn disease patients: metabolic implications of steroid treatment. *Am J Clin Nutr* 1998;67:118-23.
 21. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2373-81.
 22. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg* 2006;93:793-9.
 23. Heyman MB, Garnett EA, Wojcicki J, Gupta N, Davis C, Cohen SA, et al. Growth hormone treatment for growth failure in pediatric patients with Crohn's disease. *J Pediatr* 2008;153:651-8.
 24. Wong SC, Hassan K, McGrogan P, Weaver LT, Ahmed SF. The effects of recombinant human growth hormone on linear growth in children with Crohn's disease and short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:1315-24.
 25. Burgos MGPA, Salviano FN, Belo GMS, Bion FM. Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? *Rev Bras Nutr Clin* 2008;23:184-9.
 26. Lindor KD, Fleming CR, Ilstrup DM. Preoperative nutritional status and other factors that influence surgical outcome in patients with Crohn's disease. *Mayo Clin Proc* 1985;60:393-6.
 27. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, et al. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510-8.
 28. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808-14.
 29. Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:1583-90.
 30. Cucino C, Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:250-5.

31. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1105-11.
32. Nguyen GC, Steinhart AH. Nationwide patterns of hospitalizations to centers with high volume of admissions for inflammatory bowel disease and their impact on mortality. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1688-94.
33. El-Matary W. Enteral nutrition as a primary therapy of Crohn's disease: the pediatric Perspective. *Nutr Clin Pract* 2009;24:91-7.
34. Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:75-81.
35. Sanderson IR, Udeen S, Davies PS, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987;62:123-7.
36. Alperstein G, Daum F, Fisher SE, Aiges H, Markowitz J, Becker J, et al. Linear growth following surgery in children and adolescents with Crohn's disease: relationship to pubertal status. *J Pediatr Surg* 1985;20:129-33.
37. Lipson AB, Savage MO, Davies PS, Bassett K, Shand WS, Walker-Smith JA. Acceleration of linear growth following intestinal resection for Crohn disease. *Eur J Pediatr* 1990;149:687-90.
38. McLain BI, Davidson PM, Stokes KB, Beasley SW. Growth after gut resection for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1990;65:760-2.
39. Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005;24:775-9.
40. Heuschkel R. Enteral nutrition should be used to induce remission in childhood Crohn's disease. *Dig Dis* 2009;27:297-305.
41. Blondel-Kucharski F, Chircop C, Marquis P, Cortot A, Baron F, Gendre JP, et al. Health-related quality of life in Crohn's disease: a prospective longitudinal study in 231 patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2915-20.
42. Gailhoustet L, Goulet O, Cachin N, Schmitz J. Study of psychological repercussions of 2 modes of treatment of adolescents with Crohn's disease. *Arch Pediatr* 2002;9:110-6.
43. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derkx B, et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:167-72.
44. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:356-64.
45. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1056-67.
46. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, Milla M, Vannozi G, Pacini F. Defined-formula diets

- versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:267-72.
47. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3):CD000542.
48. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD000542.
49. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260-74.
50. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8-15.
51. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, Rosenberg IH, Sales D, Tremaine WJ. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut* 1988;29:1309-15.
52. Van Gossum A, Vahedi K, Abdel M, Staun M, Pertkiewicz M, Shaffer J, et al. Clinical, social and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: results of a European multicentre survey. *Clin Nutr* 2001;20:205-10.
53. Mullady DK, O'Keefe SJ. Treatment of intestinal failure: home parenteral nutrition. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:492-504.
54. Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD005984.
55. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1333-40.
56. Verma S, Holdsworth CD, Gjaffer MH. Does adjuvant nutritional support diminish steroid dependency in Crohn disease? *Scand J Gastroenterol* 2001;36:383-8.
57. Verma S, Kirkwood B, Brown S, Gjaffer MH. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000;32:769-74.
58. Harries AD, Jones LA, Danis V, Fifield R, Healey RV, Newcombe RG, et al. Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. *Lancet* 1983;1:887-90.
59. Malchow H, Steinhardt HJ, Lorenz-Meyer H, Strohm WD, Rasmussen S, Sommer H, et al. Feasibility and effectiveness of a defined-formula diet regimen in treating active Crohn's disease. European Cooperative Crohn's Disease Study III. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:235-44.
60. Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR, Iwata T, Maruyama Y, Umegae S, et al. Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1493-501.
61. Niu LY, Gong JF, Wei XW, Zhu WM, Li N, Li JS. Effects of perioperative combined nutritional

- support in Crohn disease. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009;47:275-8.
62. Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X, Jéppesen P, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009;28:415-27.
63. Verma S, Brown S, Kirkwood B, Giaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000;95:735-9.
64. Rigaud D, Cosnes J, Le Quintrec Y, Rene E, Gendre JP, Mignon M. Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: elemental versus polymeric diet. *Gut* 1991;32:1492-7.
65. Raouf AH, Hildrey V, Daniel J, Walker RJ, Krasner N, Elias E, et al. Enteral feeding as sole treatment for Crohn's disease: controlled trial of whole protein v amino acid based feed and a case study of dietary challenge. *Gut* 1991;32:702-7.
66. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:78-84.
67. Den Hond E, Hiele M, Peeters M, Ghos Y, Rutgeerts P. Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:7-11.
68. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:281-9.
69. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:609-15.
70. MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ, Pencharz J, Garland RH, Tu W, et al. Systematic review of the effects of omega-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:611-9.
71. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD006320.
72. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD006320.
73. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA* 2008;299:1690-7.
74. Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:1442-8.
75. Ockenga J, Borchert K, Stuber E, Lochs H, Manns MP, Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1302-9.