

Suplementação de ômega 3 na Doença de Crohn: uma revisão sistemática

Omega 3 supplementation in Crohn's disease: a systematic review

Resumo

A doença de Crohn (DC) é considerada uma doença inflamatória intestinal que acomete qualquer parte do trato gastrointestinal. O ômega 3, possui propriedades anti-inflamatórias e tem demonstrado papel importante no tratamento e prevenção da DC. Assim, este trabalho tem como objetivo investigar os efeitos da suplementação no tratamento e remissão da doença de Crohn. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e *United States National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed)*. Os descritores utilizados foram *Crohn Disease, Omega-3 e Nutrition therapy* e seus respectivos entretermos. Artigos publicados entre 2000 e 2020 e nos idiomas Inglês, Português e Espanhol foram selecionados. Os filtros utilizados foram: humanos e maiores que 19 anos. Os critérios de exclusão foram estudos de revisão sistemática, estudo piloto, temas que não contribuem com o tema estudado, intervenção nutricional apenas com plano alimentar e estudos que avaliaram concomitante doença de Crohn e Colite ulcerativa e não apresentaram os resultados separadamente. Foram encontrados 34 artigos não duplicados nas bases de dados eletrônicas. Após aplicar os critérios de elegibilidade foram selecionados quatro artigos para análise dos resultados. A suplementação de ômega 3 isolada, não apresentou efeito benéfico como o esperado. No entanto, estudos associando ômega 3, imunomoduladores e antioxidantes apresentaram eficácia na remissão da DC. Assim é necessário mais estudos para avaliar o potencial poder anti-inflamatório do ômega 3 em indivíduos portadores de DC.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Ômega 3. Terapia nutricional.

Abstract

Crohn's disease (CD) is considered an inflammatory bowel disease that affects any part of the gastrointestinal tract, omega 3, has anti-inflammatory properties and has shown an important role in the treatment and prevention of CD. Thus, this work aims to investigate the effects of supplementation on the treatment and remission of Crohn's disease. The search for articles was carried out in the electronic databases Scientific Electronic Library Online (Scielo) and United States National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed). The following keywords were used alone or in association: Crohn disease, Omega-3 and Nutrition therapy. Articles published between 2000 and 2020 and in English, Portuguese and Spanish were selected. The filters used were: human, older than 19 years. The exclusion criteria were systematic review studies, pilot study, themes that do not contribute to the theme studied, nutritional intervention only with an eating plan and studies that evaluated concomitant Crohn's disease and ulcerative colitis and did not present the results separately. 34 non-duplicated articles were found in the electronic databases. After applying the eligibility criteria, four articles were selected to analyze the results. Supplementation of omega 3 alone did not have a beneficial effect as expected, studies associating omega 3, immunomodulators and antioxidants showed efficacy in the remission of CD. Thus, further studies are needed to evaluate the potential anti-inflammatory power of omega 3 in individuals with CD.

Keywords: Crohn's disease. Omega 3. Nutrition therapy

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é considerada uma doença inflamatória mais comum em países

desenvolvidos, principalmente nos EUA, devido o consumo exagerado de carnes, dieta pobre em fibra e consumo aumentado de produtos industrializados¹. Em 2017, globalmente, havia 6,8 milhões casos de DC, a taxa de prevalência padronizada por idade em 2017 é de 84,3 por 100.000 habitantes e, a taxa de mortalidade de 0,51 por 100.000 habitantes². Esta patologia acomete qualquer parte do trato gastrointestinal, sendo mais comum no íleo distal e colón. Apresenta caráter granulomatoso e transmural, isto é, afeta toda as camadas da mucosa intestinal¹.

A etiologia da doença está associada o desequilíbrio na resposta imune, genética, composição da dieta, fatores ambientais, luminais, os quais são relacionados a microbiota intestinal, barreira intestinal, incluindo fatores relacionados à imunidade inata e à permeabilidade intestinal³.

Os sinais e sintomas mais comuns da DC são, perda de peso, diarreia, anemia, manifestações extraintestinais, déficit de crescimento, desnutrição e deficiência de micronutrientes. Dentre os acometimentos o mais preocupante é a desnutrição. A desnutrição ocorre devido a diarreia crônica, redução da ingestão alimentar e má absorção, predispondo a deficiência de diversas vitaminas⁴. Outra característica é a inflamação não contínua, assim o indivíduo apresenta períodos de remissão e recidivas, também denominado fase inativa ou ativa da doença. Não há cura pra a DC, mas apenas controle, para tanto, há tratamento com imunossuppressores aminossalicilatos, agentes biológicos e corticosteroides, mas o uso contínuo dessas drogas pode causar infecções³.

Nesta perspectiva a dietoterapia é considerada de extrema importância no auxílio da manutenção da remissão da DC, e considerado o tratamento de primeira escolha pela diretrizes da Sociedade Europeia de Terapia nutricional parenteral e enteral (ESPEN)⁵. E assim, pode colaborar na prevenção das manifestações clínicas da DC, recuperação e manutenção do estado nutricional⁶.

Portadores da DC se tem um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e com isso o uso de ômega 3 tem a capacidade de fazer o equilíbrio entres os dois³. Uma das abordagens dietoterápicas alternativas é o uso do ômega 3, ácido graxo essencial para o corpo humano, e possui em sua composição o eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA). O ômega 3, possui papel de modular a resposta inflamatória, por atenuar a inflamação pelo fato de auxiliar na redução da produção de prostaglandinas e leuctotrienos, os quais são pró-inflamatórios^{8,9}. Outras funções podem ser observadas como, atenuação das citocinas pró-inflamatórias, sendo elas fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina (IL-1b), IL-6 e IL-8, redução da quimiotaxia de leucócitos e da reatividade das células T (11 e 12)^{1,8}.

Um dos processos que desencadeia a ação antiinflamatória do ômega 3 é a incorporação e redução do ácido araquidônico na membrana fosfolipídios, causando assim a redução da síntese pró-inflamatória, ^{1,8}. O ácido araquidônico é um substrato considerado não essencial de certa forma para o corpo humano, principalmente em um indivíduo que possua a DC, devido ao fato de influenciar negativamente no

processo de remissão da doença e, para isso, o ômega 3 entra como um redutor do ácido, além de modular outros processos inflamatórios^{6,10}.

Perante a ação do ômega na regulação da resposta inflamatória, o presente estudo tem por objetivo avaliar a eficácia do ômega 3, na remissão da DC.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e *United States National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed)*, e para tanto utilizou-se a seguinte estratégia de busca: ("Crohn Disease"[mh] OR "Crohn's Enteritis"[tiab] OR "Crohn's Disease"[tiab] OR "Crohn's Disease"[tiab] OR "Inflammatory Bowel Disease 1"[tiab] OR "Enteritis, Granulomatous"[tiab] OR "Granulomatous Enteritis"[tiab] OR "Enteritis, Regional"[tiab] OR "Ileocolitis"[tiab] OR "Colitis, Granulomatous"[tiab] OR "Granulomatous Colitis"[tiab] OR "Ileitis, Terminal"[tiab] OR "Terminal Ileitis"[tiab] OR "Ileitis, Regional"[tiab] OR "Regional Ileitis"[tiab] OR "Regional Ileitis"[tiab]) AND ("Fatty Acids, Omega-3"[mh] OR "n-3 Fatty Acids"[tiab] OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid"[tiab] OR "n-3 PUFA"[tiab] OR "Omega 3 Fatty Acids"[tiab] OR "n3 PUFA"[tiab] OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid"[tiab] OR "n3 Oils"[tiab] OR "Omega-3 Fatty Acids"[tiab] OR "n3 Fatty Acid"[tiab] OR "Omega-3 PUFAs"[tiab] OR "Omega-3"[tiab] OR "Polyunsaturated fatty acids"[tiab]).

Procedeu-se a busca manual na lista de referências de artigos de revisão, consensos e artigos localizados com essa estratégia de busca para garantir a inclusão de todos os artigos relevantes ao tema.

Foi buscado por artigos com idioma em língua inglesa, espanhola e portuguesa, publicados nos últimos 20 anos. Os filtros utilizados foram: humanos, maiores que 19 anos. A intervenção de interesse foi o efeito da suplementação com ômega-3, ofertado via oral ou enteral na remissão da DC, avaliada por marcadores inflamatórios ou melhora de sintomas. Foi considerada a DC na forma ativa ou inativa.

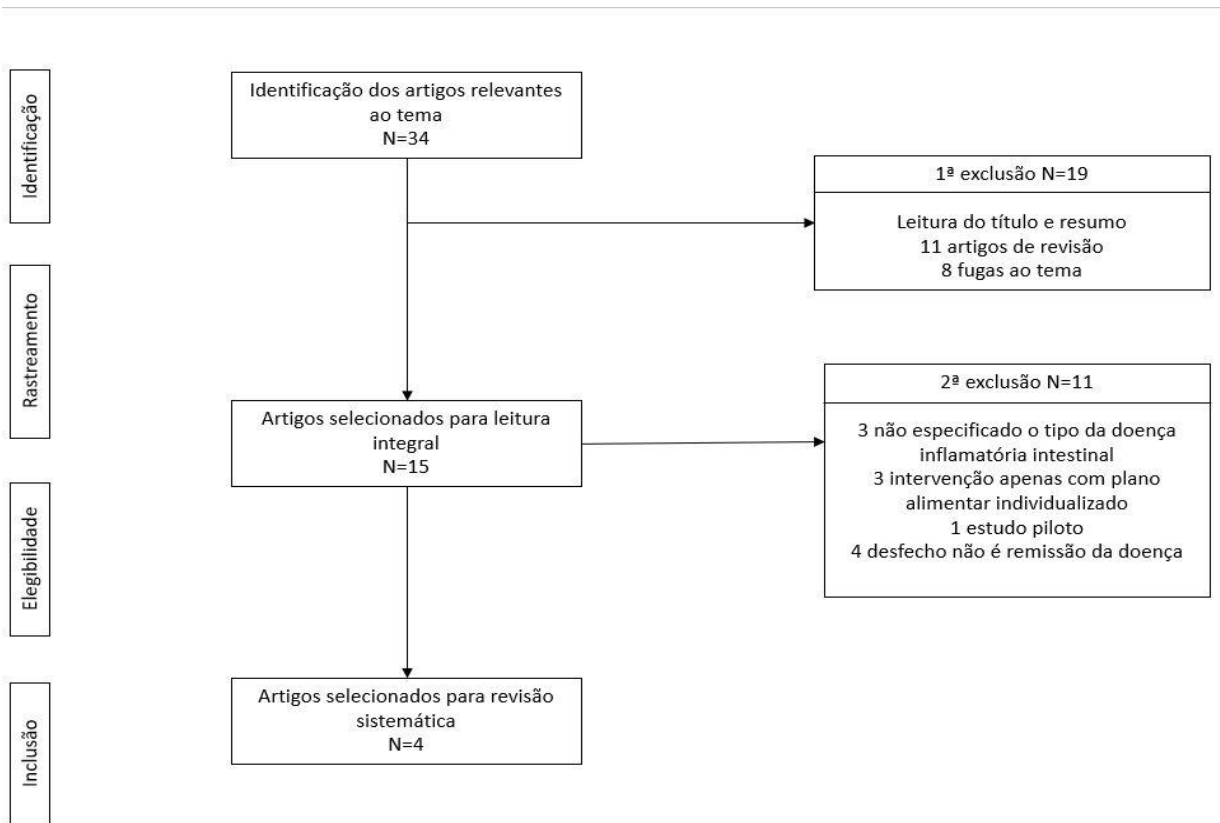
Os critérios de exclusão foram estudos de revisão sistemática, estudo piloto, temas que não contribuem com o tema estudado, intervenção nutricional apenas com plano alimentar e estudos que avaliaram concomitante DC e Colite ulcerativa e não apresentaram os resultados separadamente. Como critério de inclusão utilizou-se ensaio clínico controlado randomizado aberto, cego ou duplo cego.

A primeira seleção feita foi realizada a partir da leitura do título e resumo, a segunda seleção foi a partir da leitura do artigo na íntegra. Os dados dos artigos encontrados foram compilados em quadro de síntese (Quadro 1).

A análise dos artigos foi a partir da avaliação do título, ano de publicação, metodologia, tempo de intervenção, atividade e tempo de remissão da DC na linha de base e as principais conclusões encontradas ao fim do seguimento.

3 RESULTADOS

Figura 1 - Fluxograma para seleção de artigos para extração de dados para elaboração da revisão sistemática



Ativar

Legenda: n = número

Referência	Metodologia	População (sexo/ número de participantes)	Duração (semanas)	Atividade da doença	Extensão	Tempo de remissão	Grupo intervenção Dose de EPA + DHA (g/dia) Suplemento oral ou enteral	Placebo	Conclusões
Feagan et al. ¹⁰	Ensaio clínico randomizado controlado, duplo cego	Feminino e masculino n=379	58 semanas	Inativa	NI	3 a 6 meses	Cápsula de óleo de peixe 2,0–2,4 g EPA e 0,6–1,0 g DHA Suplemento oral	Capsula de óleo de triglicerídeo de cadeia média	Nenhum efeito na remissão da DC
Nielsen et al. ¹¹	Ensaio clínico randomizado controlado, duplo cego	Feminino e masculino n=31	9 semanas	Ativa	Íleo(n=11) Íleo colônica (n=3) Colônica (n=17)	NI	Suplemento nutricional enteral enriquecido com arginina 4 g e w3 3g e 1 a 2g de RNA, Suplemento enteral	Suplemento nutricional com 7,8g de ácido linoleico/dia. -	No grupo intervenção teve aumento das citocinas pró-inflamatórias IL - 1 β , IFN - γ e MCP - 1. Placebo aumentou significativamente as concentrações da citocina mais pró-inflamatória e diminuiu significativamente as concentrações da citocina mais anti-inflamatória na DC ativa.
Treble et al. ¹²	Ensaio clínico randomizado, controlado	Feminino e masculino n=77	24 semanas	Inativa	NI	NI	Suplemento nutricional com azeite de oliva contendo ácido graxo monoinsaturado e ácido oleico, 2,7 g EPA e DHA, 200 mg de selênio, 3 mg de manganês, 30 mg de vitamina E como d-succinato de tocoferol, 450 mg de vitamina A (300 mg de RE como retinol e 150 mg de RE como caroteno) e 90 mg de vitamina C.	Azeite de oliva contendo óleo ácido graxo monoinsaturado e ácido oleico + cápsula com maltose e lactose	No grupo intervenção teve menor produção de IFN- e PGE2, células T ativadas e monócitos, respectivamente. Os efeitos clínicos da redução são incertos, mas podem ser relevantes para o manejo de manifestações extra

Referência	Metodologia	População (sexo/ número de participantes)	Duração (semanas)	Atividade da doença	Extensão	Tempo de remissão	Suplemento oral		Conclusões
							Grupo intervenção Dose de EPA + DHA (g/dia) Suplemento oral ou enteral	Placebo	
Geerling et al. ¹³	Ensaio clínico randomizado controlado, duplo cego	Feminino e masculino n=40	15 semanas	Inativa	Intestino delgado	NI	Suplemento enriquecido com arginina, proteína do soro do leite, w6, w3 (1,02 g) fibras, cálcio, zinco, selênio, magnésio, vitamina A, D, E, K, C, riboflavina, tiamina e ácido fólico Suplemento oral	Suplemento contendo proteína do soro do leite, w6, w3 (0,05 g) fibras, cálcio, zinco, magnésio, vitamina A, D, K, C, riboflavina, tiamina e ácido fólico	Os ácidos graxos ômega 3 mais antioxidantes alteraram significativamente o perfil dos precursores de eicosanóides, o que pode levar à produção de eicosanóides com atividade pró- inflamatória atenuada.

Quadro 1 - Características dos estudos identificados sobre os efeitos do ômega 3 na doença de Crohn.

Legenda: n = número; NI = não informou; EPA = eicosapentaenoico; DHA= docosahexaenoico; RNA = ácido ribonucleico

Foram encontrados 34 artigos não duplicados nas bases de dados eletrônicas. Após aplicar os critérios de elegibilidade foram selecionados quatro artigos para análise dos resultados. O fluxo de seleção está descrito na figura 1.

Ao avaliar os quatro artigos, apenas um estudo a DC estava na fase ativa Nielsen et al.¹¹, nos demais encontrava inativa Feagan et al.¹⁰, Trebble et al.¹² e Geerling et al.¹³.

Em relação a extensão e localização da doença, um artigo informou ser no íleo e cólon Nielsen et al.¹¹, outro no intestino delgado Geerling et al.¹³, e dois não informaram Feagan et al.¹⁰ e Trebble et al.¹². O período de remissão da doença foi apresentado por um artigo, três a seis meses Feagan et al.¹⁰. Observa-se que houve diversas formas de intervenção nutricional. O ômega três foi utilizado como suplementação isolada em apenas um artigo Feagan et al.¹⁰. Nos demais estudos utilizaram fórmulas imunomoduladoras, na qual um dos componentes era ômega 3 Nielsen et al.¹¹, Trebble et al.¹² e Geerling et al.¹³. Os imunomoduladores utilizados em comum nas fórmulas foram arginina Nielsen et al.¹¹ e Geerling et al.¹³, e vitamina A Trebble et al.¹² e Geerling et al.¹³, mas em dosagens diferentes.

A suplementação ocorreu via oral em três artigos Trebble et al.¹², Geerling et al.¹³ e Feagan et al.¹⁰ e um enteral Nielsen et al.¹¹.

As principais conclusões observadas foram melhora dos marcadores inflamatórios Nielsen et al.¹¹, Trebble et al.¹² e Geerling et al.¹³.

4 DISCUSSÃO

O ômega 3 é um importante imunomodulador da resposta inflamatória, entretanto observa-se que apenas um estudo utilizou o ômega 3 de maneira isolada¹⁰. Os demais estudos utilizaram outros imunomoduladores e/ou antioxidantes junto ao ômega sendo eles arginina, vitaminas e minerais^{11,2,13}. A Sociedade Europeia em seu último consenso, não recomenda a administração de fórmulas contendo imunomoduladores seja pelo trato gastrointestinal ou parenteral no tratamento nutricional da doença de Chron, devido a falta de evidências em relação ao tratamento convencional⁵. A esta maneira é relevante a análise crítica dos achados encontrados nesta revisão sistemática de literatura.

Dos quatro artigos selecionados três foram em DC inativa e apenas o estudo de Feagan et al.¹⁰, não encontrou resultado significativo na melhora de marcadores inflamatórios, o fato da doença estar na fase inativa e o tempo de intervenção pode ter influenciado na ausência de efeitos. Este resultado vai de encontro com os achados de uma revisão sistemática de literatura que conclui que para manutenção da remissão da doença de Crohn o recomendado é o baixo consumo de carboidratos refinados, de fibras, gorduras saturadas, carne vermelha, alimentos processados e avaliar sintomas para demais restrições¹⁴.

O uso de ômega 3 atenua os níveis de citotoxicidade natural e diminui a atividade da DC. A composição da dieta e a suplementação de ômega 3 pode modificar a composição dos fosfolípidios da

membrana celular e interferir positivamente na atividade da DC¹⁵.

Com a suplementação de ômega 3, ocorreu redução da produção de LTB₄, TBX₂, PGE₂ e interferon- γ , citocinas produzidas pelas mucosas do colón¹⁶. E ainda aumentou a produção do TXB₅, e redução na produção de TXB₄ e dos índices de leucotrienos retais¹⁷.

Evidências apontam ação do ômega 3 na modulação da inflamação intestinal. A modulação ocorre devido a incorporação do ômega 3 na mucosa intestinal de pacientes com DC e esta atividade só ocorre quando o ômega 3 é administrado pelo trato gastrintestinal. Neste processo ocorre redução de ácido araquidônico, inibição da ação dos leucotrienos B₄ e de prostaglandinas e aumento dos níveis de eicosanoides¹⁸ e ainda reduz o nível do ácido araquidônico e aumentando o nível de LTB₅, fazendo com que os níveis pró-inflamatórios fiquem atenuados¹⁹.

Um estudo duplo-cego controlado, o uso do ômega 3 na manutenção da remissão na DC observou uma melhora significativa no grupo tratamento levando-se a uma remissão sustentada em relação ao grupo controle²⁰. Na diretriz da ESPEN conclui-se que não há evidências científicas satisfatórias para a indicação da suplementação de ômega 3 para pacientes com DC na fase de remissão, levando a considerar que não é recomendada a prescrição⁵.

No estudo de Feagan et al.¹⁰, a suplementação de ômega 3 não obteve melhora no quadro clínico e no estudo de Lorenz-Meyer et al.²¹, também não se teve nenhum benefício para a DC. Esse resultado pode ser devido a diferença das doses, a dieta dos pacientes, o tempo de intervenção e como também nos outros estudos utilizaram além do ômega 3, imunomoduladores e antioxidantes Trebble et al.¹², Geerling et al.¹³ e Nielsen et al.¹¹.

Um estudo foi identificado sobre a ação do ômega 3 na DC ativa¹¹. A intervenção utilizada foi dieta enteral acrescida de ômega 3, arginina e RNA. A terapia nutricional enteral (TNE) em paciente com DC, possibilita uma melhora na qualidade de vida e do estado nutricional, além disso é utilizada quando a via oral não é possível. Possibilita a indução da remissão, ajuda na cicatrização das lesões na mucosa, melhora a composição corporal e modera os níveis de citocinas inflamatórias⁵.

Além do ômega 3, dois estudos que utilizaram a arginina obtiveram melhoras significativas na resposta inflamatória da DC^{11,13}. No estudo de Martins et al.²² foi utilizado arginina em ratos, observado melhora significativa além de regressões nas lesões e melhora na mucosa e vilosidades intestinais, em fístulas induzidas no intestino dos animais. Estas lesões são similares a aquelas causadas pela DC, assim acredita-se que a arginina, poderia ser uma proposta na condução de respostas benéficas para tratamento nutricional nos indivíduos com DC²³. Além da ação na mucosa intestinal a arginina melhora significativamente a cicatrização, estimula sistema imunológico, melhora o balanço nitrogenado e atenuação taxas de infecção em pacientes hospitalizados²³.

As vias de modulação da arginina na resposta imune ocorre por distintas vias bioquímicas²³. Estudo

mostra os efeitos imunológicos e vasodilatadores com o uso de arginina e a produção de óxido nítrico. A arginina diminui a produção de citoninas pró-inflamatórias e aumenta a produção de óxido nítrico nas células epiteliais do intestinais²⁴.

A disfunção endotelial nos microvasos é uma característica na DC, causando assim uma perda na dilatação²⁵. Essa disfunção ocasiona o aumento exacerbado da inflamação crônica e má cicatrização, o uso da arginina pode aumentar a produção de óxido nítrico, corrigindo assim a disfunção²⁶. Outra característica dos estudos encontrados nesta revisão foi a suplementação de vitaminas^{12,13}. Sabe-se que os indivíduos com DC, principalmente na fase ativa, apresentam deficiências nutricionais²⁷. As deficiências são consequências da depleção de massa magra e tecido adiposo, devido a má absorção promovida pela inflamação intestinal, baixa ingestão de alimentos, anorexia, o aumento da oxidação de gordura em repouso e diarreia²⁷.

Estudos mostram que na DC ocorre várias deficiências de micronutrientes, que pode ser devido a ao próprio estresse e manifestações clínicas causado pela doença e redução da ingestão de alimentos ou complicações extraintestinais^{7,28}. Essas deficiências podem acarretar dificuldade na cicatrização de feridas, diminuição da quantidade mineral óssea, carcinogênese, trombofilia e anemia²⁸.

A anemia é muito comum em pacientes com DII, é causada pela deficiência de vitamina B12, ácido fólico e ferro e pela perda de sangue no trato gastrointestinal²⁸. A deficiência de cálcio também prevalente. A restrição de produtos lácteos, a qual é comum na terapia nutricional, devido os casos de intolerância à lactose predispõe a deficiência de cálcio. Desta forma é recomendada a suplementação de cálcio e vitamina D na DC²⁹.

Nos estudos Trebble et al.¹² e GEERLING et al.¹³, as fórmulas enterais admistradas contém o selênio em doses diferentes. Em paciente com DC ativos a concentração plasmática de selênio é inferior ao recomendado, em consequência das diversas lesões endoteliais, causando um aumento na permeabilidade vascular que causa o escape transcápicular de proteínas de selênio³⁰. Uma dieta rica em micronutrientes como zinco, selênio, ferro e vitamina D causam alterações na imunidade, carga oxidativa e na função da barreira epitelial. Mostrando sua importância na terapia nutricional na DC para induzir e manter a remissão.

Em dois estudos foram utilizados vários antioxidantes^{12,13}. Em um estudo foi encontrado baixa concentrações séricas de antioxidantes sendo eles zinco, vitaminas C e E e caroteno, essa diminuição estava presente em pacientes em remissão e com doença ativa³¹. Na DC se tem um desequilíbrio entre os mecanismos antioxidantes e pró-oxidantes, devido a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio que é causada pelo estresse oxidativo³². Desta maneira a reposição de vitaminas concomitante a adimistração de ômega 3 parece ser uma necessidade no manejo da DC. Junto a isto, acreditamos que seja uma questão ética, oferecer ao paciente todo o suporte nutricional necessário, desta forma inclui os

micronutrientes, aqui já citados. Entretanto, isto dificulta o entendimento científico sobre as reais ações efetivas do ômega 3 no tratamento dos sintomas clínicos da DC. Assim sugerimos que a suplementação de ômega 3 seja proposta como intervenção em indivíduos com DC inativa, por neste momento apresentar menor predisposição a complicações inflamatórias, disabsortivas e deficiências nutricionais.

5 LIMITAÇÕES

O presente estudo apresenta algumas limitações devido o número pequeno de estudos que avaliam suplementação exclusiva com ômega 3, administração de diversos nutrientes concomitante ao ômega 3, estudos com número pequenos de participantes, falta de identificação do local do trato gastrointestinal comprometido pela doença de Crohn e poucos estudos que avaliam a fase ativa da doença dificultando assim avaliar o real efeito desta suplementação.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise dos resultados dos artigos, a suplementação de ômega 3 isolada, não apresentou efeito benéfico como o esperado. Por outro lado, estudos associando ômega 3, imunomoduladores e antioxidantes apresentou redução significativa na melhora da inflamação na DC. Contudo, mais pesquisas são necessárias para comprovar a eficácia dessa associação, uma vez que, contribuem para realizar avanços e possibilitar uma melhora no tratamento do paciente que possua a doença. Assim perante as limitações e rasas evidências, recomendamos que para manutenção da remissão da DC é importante seguir dieta saudáveis, evitar excesso de consumo de carnes e embutidos, alimentos processados e ultraprocessados.

REFERÊNCIAS

1. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. F1000 Prime Reports. 2015;7(44):1-44.
2. Naglhavi M, Malekzadeh R. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017. 2020;v.5:17-30.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG: Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.
4. Abraham C, Cho JH: Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2009, 361:2066-78
5. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Wierdsma N, Wiskin A, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition. 2017;36(2017):321-347.
6. Czara SJ, Piatek D, Filip R. The influence of nutrients on inflammatory bowel diseases. J Nutr Metab. 2020; v. 2020:14.
7. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, et al. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. Am J Clin Nutr. 1998;54(6):514-21.

8. Barbalho SM, Goulart RA, Quesada K, Bechara DM, Carvalho ACA. Inflammatory bowel disease: can ω -3 fatty acids really help?. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(1):37-43.
9. Scaiolo E, Liverani E, Belluzzi A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2-23.
6. Tappa M, Golubic M, Roizen M, Bernstein AM. Docosahexaenoic Acid, Inflammation, and Bacterial Dysbiosis in Relation to Periodontal Disease, Inflammatory Bowel Disease, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2013;5(8):3299-310.
9. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty Acids From Fish: The Anti-Inflammatory Potential of Long-Chain ω -3 Fatty Acids. *Nutrition Reviews*. 2010;68(5):280-289.
10. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, Cohen A, Dallaire C, Ponich TP, McDonald JWD, Hébuterne X, Paré P, Klvana P, Niv Y, Ardizzone S, Alexeeva O, Rostom A, Kiudelis G, Spleiss J, Gilgen D, Vandervoort MK, Wong CJ, Zou GY, Donner A, Rutgeerts P. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: The EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2008;299(14):160-7.
11. Nielsen AA, Jorgebsen LGM, Nielsen JN, Eivindson M, Gronbaek H, Vind I, Hougaard DM, Skogstrand K, Jensen J, Munkholm P, Brandslund I, Ei H. Omega-3 fatty acids inhibit an increase of proinflammatory cytokines in patients with active Crohn's disease compared with omega-3 fatty acids. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1121-8.
12. Trebble TM, Arden NK, Wootton SA, Calder PC, Mulee MA, Fine DR, Stroud MA. Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn's disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;299(14):1690-97.
13. Geerling BJ, Badart-Smook UM, Deursen CV, Houwelingen ACV, Russel MG, Stockbrugger RM, Brummer RJ. Nutritional supplementation with N-3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;6(2):77-84.
14. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, et al. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2003;28(7):1556-62.
15. Zaloga GP, Roberts PR, Marik P. Feeding the hemodynamically unstable patient: a critical evaluation of the evidence. *Nutr Clin Pract*. 2003;18:285-93.
16. Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease *Inflamm Bowel Dis*. 2010;7(2):09-11.
17. Stenson WF, Cort D, Rodgers J, Burakoff R, DeSchuyver-Kecskemeti K, Gramlich TL, Beeken W. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med*. 1992;16(8):609-14.
18. Limketkai BN, Iheozor-Ejiofor Z, Gjuladin-Hellon T, Parian A, Matarese LE, Bracewell K, MacDonald JK, Gordon M, Mullin GE. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease (Review). *Cochrane Library*. 2019;2(2):2-83.
19. Hillier K, Jewell R, Dorrell L, Smith CL. Incorporation of fatty acids from fish oil and olive oil into colonic mucosal lipids and effects upon eicosanoid synthesis in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1991;32(10):1151-1155.
20. Lorenz R, Weber PC, Szimnau P, Heldwein W, Strasser T, Loeschke K. Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *J Intern Med Suppl*. 1989;225(7):225-232.
21. Lorenz-Meyer A, Bauer P, Nicolay C, Schulz B, Purrmann J, Fleig WE, Scheurlen C, Koop I, Pudiel V, Carr L. Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease: a randomized controlled multicenter trial. *Scand J Gastroenterology*. 1996;31(8):778-85.
22. Martins ISB. Doença de Crohn: implicações nutricionais. Monografia (Graduação em Nutrição)-Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto. 2009.

23. Hong SK, Maltz BE, Coburn LA, Slaughter JC, Chaturvedi R, Schwartz DA, Wilson KT. Increased serum of L-arginine in ulcerative colitis and correlation with disease severity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;16(1):105-111.
24. Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(29):9675-90.
25. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Gutterman DD. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology*. 2003;125(1):58-69.
26. Wu G, Morris SMJ. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*. 1998;336(1):1-17.
27. Oliveira C, Antunes C, Santos C, Marques A, Sousa M. Suporte Nutricional na doença de crohn. Associação Portuguesa de Nutrição. 2017.
28. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557-60.
29. Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Diretrizes dietéticas existentes para doença de Crohn e colite ulcerativa . *Revisão Especializada de Gastroenterologia e Hepatologia* 2011;40(3):411-25.
30. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):387-393.
31. Barros SEL, Dias TMS, Moura MSB, Soares NRM, Pierote NRA, Araújo CO. Relationship between selenium status and biomarkers of oxidative stress in Crohn's disease. *Nutrition*. 2020;74:1107-62.
32. Tuzun A, Erdil A, Inal V, et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Biochem*. 2002;35(7):569-72.