

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Terapêutica Nutricional e Alterações da Permeabilidade Intestinal em Indivíduos com Doença
Inflamatória Intestinal**

Joana de Henriques Lebre Franco Lacerda

Orientadores:

Professora Doutora Catarina Ferreira Murinello de Sousa Guerreiro

Doutora Ana Catarina Claro de Lagos Guerreiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Clínica

2019

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Terapêutica Nutricional e Alterações da Permeabilidade Intestinal em Indivíduos com Doença
Inflamatória Intestinal**

Joana de Henriques Lebre Franco Lacerda

Orientadores:

Professora Doutora Catarina Ferreira Murinello de Sousa Guerreiro

Doutora Ana Catarina Claro de Lagos Guerreiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Clínica

Hospital da Forças Armadas – Pólo Lisboa

2019

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 11 de fevereiro de 2020.

*Pedras no caminho?
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Um agradecimento especial à Professora Catarina Sousa Guerreiro por me ter aceitado como sua orientanda e me ter acompanhado da melhor forma ao longo de todo este caminho, que nem sempre foi fácil. Por todo o apoio, partilha e contribuição com o seu distinto conhecimento e vasta experiência.

Obrigada à Dra. Catarina Lagos por todo o apoio no hospital, por ter facilitado a ligação com os doentes, partilha de conhecimentos e pela sua disponibilidade.

Muito obrigada à Dra. Maria Salazar que deu um apoio incansável no hospital, permitindo que todo o meu trabalho fosse concretizado.

Obrigada à Dra. Bárbara Abreu pela grande ajuda na fase inicial do trabalho, pela sua disponibilidade e simpatia.

Obrigada à Dra. Mariana Brito e toda a Unidade de Nutrição e Dietética do Hospital das Forças Armadas de Lisboa por me terem possibilitado realizar este trabalho e apoiado sempre.

Obrigada à Professora Ana Santos Silva e ao laboratório da FMUL (Instituto de Medicina Molecular – Castanho, Miguel Lab) por toda a disponibilidade e apoio, bem como ao laboratório do Hospital das Forças Armadas de Lisboa, principalmente ao TCOR Manuel Silva, também pela sua disponibilidade e apoio.

Obrigada à Professora Elisabete Carolino pela ajuda essencial com a análise estatística.

Por fim, mas não menos importante, um profundo obrigado a toda a minha família e amigos, em especial ao Zé Pedro que esteve sempre presente, deu-me força nos bons e menos bons momentos e apoiou-me todos os dias para que conseguisse concluir esta etapa.

Resumo

Introdução: As doenças Inflamatórias Intestinais (DII) caracterizam-se por um processo inflamatório crônico que afeta a estrutura da barreira intestinal. A evidência recente sugere que determinados compostos alimentares podem influenciar de forma benéfica ou prejudicial a integridade da barreira intestinal e, conseqüentemente, a permeabilidade da mesma. Estudos recentes têm colocado a zonulina sérica como um marcador da permeabilidade intestinal (PI) com elevado potencial de uso clínico.

Objetivo: Estudar o efeito da ingestão de componentes alimentares na PI e nos marcadores inflamatórios em indivíduos com DII, bem como, a adesão destes indivíduos ao plano alimentar instituído.

Metodologia: Este estudo clínico randomizado simples, contemplou 53 indivíduos. Destes 53, 28 não apresentavam diagnóstico de DII e 25 apresentavam diagnóstico de DII. Tanto os participantes com DII bem como os participantes sem DII, após sorteio aleatório, cumpriram um plano alimentar durante 2 meses, que, conforme o grupo a que foram alocados (com ou sem intervenção), implicava um determinado grau de restrição e inclusão de nutrientes específicos. No momento inicial do estudo e após 2 meses, houve avaliação da composição corporal, parâmetros bioquímicos, nomeadamente da zonulina para medir a PI, hábitos alimentares e sintomatologia gastrointestinal.

Resultados: No momento inicial do estudo os indivíduos com DII não apresentaram valores de zonulina significativamente superiores aos valores dos indivíduos sem DII. No momento final do estudo, verificaram-se diferenças significativas nos dados antropométricos mas não se verificaram diferenças significativas nos parâmetros bioquímicos nem na sintomatologia gastrointestinal. A satisfação relativamente aos planos alimentares foi elevada mas apenas 59,2% dos participantes cumpriu mais de 50% das indicações do plano alimentar instituído.

Conclusão: O benefício da inclusão e exclusão a curto prazo de determinados compostos alimentares foi inconclusivo. Não se verificaram diferenças significativas ao nível da PI, dos parâmetros inflamatórios nem da sintomatologia gastrointestinal. É necessário confirmar a fiabilidade da zonulina sérica como marcador da PI. São necessários mais estudos com amostras maiores, realizados em ambiente mais controlado e com marcadores da PI fiáveis. O acompanhamento nutricional dos indivíduos com DII deve fazer parte da abordagem multidisciplinar destas patologias.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais; permeabilidade intestinal; zonulina sérica; parâmetros inflamatórios; terapêutica nutricional

Abstract

Introduction: The inflammatory bowel disease (IBD) are characterized by a chronic inflammatory process that affects the structure of the intestinal barrier. Recent evidence suggests that certain food components can influence in a beneficial or harmful way the integrity of the intestinal barrier and thus its permeability. Recent studies have signalled the seric zonulin as marker of the intestinal permeability (IP) with a high potential for clinical use.

Goal: Study the effect of food components in the IP and on the inflammatory markers in individuals with IBD, as well as their adherence to the food plan prescribed.

Methodology: This simple randomized clinical study included 53 individuals. From those 53, 28 did not present an IBD diagnostic and 25 had an IBD diagnostic. The participants with IBD as well as the participants without IBD, after a random group draw, fulfilled a diet plan for a 2-month period. That plan, depending on the group they were assign (with our without intervention), was more or less restrictive. At the beginning and after the 2-month period, the individuals were evaluated in terms of the body composition, biochemical parameters (specifically the zonulin to measure the IP), dietary habits and gastrointestinal symptomatology.

Results: The individuals with IBD did not present zonulin values significantly higher when relating them with the individuals without IBD. At the final moment of the study, there were significant differences on anthropometric data, but no significant differences were seen on biochemical and gastrointestinal symptomatology. The satisfaction regarding the diet plans was high, although only 59,2% of the participants fulfilled more than 50% of the prescribed diet plan.

Conclusion: The benefit of including and excluding certain food compounds in a short-term period was inconclusive. No significant differences were verified on IP, inflammatory parameters nor on the gastrointestinal symptomatology. It is necessary to confirm the reliability of seric zonulin as an IP marker. There is also a need for further studies, with bigger samples, in a more controlled environment and with reliable IP markers. The nutritional monitoring of individuals with IBD must be a part of a multidisciplinary approach for these pathologies.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Intestinal Permeability; Seric Zonulin; Inflammatory Patterns; Nutritional Therapeutic

ÍNDICE GERAL

1.	Introdução	1
2.	Fundamentação teórica	3
2.1.	Doenças inflamatórias intestinais: definição, diagnóstico e sintomatologia	3
2.2.	Barreira intestinal, permeabilidade intestinal, zonulina e evidência científica	4
2.3.	Alimentação e DII	7
2.3.1.	Compostos alimentares e permeabilidade intestinal	7
2.3.1.1	Polifenóis	8
2.3.1.2	Triptofano	8
2.3.1.3	Zinco	9
2.3.1.4	Vitamina D	9
2.3.1.5	Prebióticos: beta-glucanas e produção de butirato	9
2.3.1.6	Glutamina	10
2.3.1.7	Gliadina, álcool, açúcar, gordura e aditivos alimentares	10
3.	Objetivos	11
3.1.	Objetivo Geral	11
3.2.	Objetivos Específicos	11
4.	Metodologia	11
4.1.	Tipo de Estudo	11
4.2.	População	11
4.3.	Amostra	12
4.3.1	Critérios de inclusão	12
4.3.2	Critérios de exclusão	12
4.4.	Momento inicial, procedimentos e materiais utilizados	12
4.4.1	Momento 1 (M1)	13
4.4.2	Momento 2 (M2)	14
4.4.3	Momento Final (M3)	14
4.5.	Análise Estatística	15
4.6.	Considerações éticas	16
4.7.	Financiamento	16
5.	Resultados	17

5.1.	Análise e comparação dos dados no momento inicial entre grupos (doentes com DII VS controlos)	17
5.1.1	Dados sociodemográficos e clínicos	17
5.1.2	Dados Antropométricos	18
5.1.3	Hábitos e Restrições Alimentares	18
5.1.4	Ingestão Nutricional Habitual	19
5.1.5	Avaliação Bioquímica	20
5.1.6	Sintomatologia Gastrointestinal	21
5.2.	Evolução dos dados do momento inicial para o final entre grupos	22
5.2.1	Análise dos parâmetros antropométricos antes e depois da implementação dos planos alimentares	22
5.2.2	Comparação ingestão de macro e micronutrientes entre M1 e M3	23
5.2.3	Evolução dos parâmetros analíticos de M1 para M3	24
5.2.4	Evolução da sintomatologia gastrointestinal de M1 para M3	25
5.2.5	Evolução da farmacoterapia e atividade da doença entre M1 e M3	26
5.3.	Relação entre os valores de zonulina sérica e variáveis clínicas	27
5.4.	Adesão e satisfação do plano alimentar	27
6.	Discussão	29
7.	Conclusão e Reflexões Futuras	33
8.	Referências Bibliográficas	34
9.	Anexos	42
	Anexo 1: Consentimento Informado	44
	Anexo 2: Guia de Participação	47
	Anexo 3: Escala Analógica para Avaliar Sintomas Gastrointestinais	49
	Anexo 4: Formulário para recolha de dados	52
	Anexo 5: Exemplo de Plano Alimentar e Orientações – Grupos Intervenção	62
	Anexo 6: Exemplo de Plano Alimentar e Orientações – Grupos Sem Intervenção	68
	Anexo 7: Questionário para Avaliar Cumprimento e Satisfação do Plano Alimentar	71

LISTA DE ABREVIATURAS

5-ASA – 5-Ácido Aminosalicílico

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

CHGM – Concentração de Hemoglobina Globular Média

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doenças Inflamatórias Intestinais

EGFR – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

FMUL – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

HGM - Hemoglobina Globular Média

HFAR –PL- Hospital das Forças Armadas – Pólo de Lisboa

IMC- Índice de Massa Corporal

LPS – Lipossacarídeo Bacteriano

M1 – Momento 1

M2 – Momento 2

M3 – Momento final

NED – Necessidades Energéticas Diárias

PAM – Péptidos Antimicrobianos

PAR-2 – Proteinase 2

PCR – Proteína C Reativa

PDW – Amplitude Variação do tamanho das Plaquetas

PI – Permeabilidade Intestinal

P-LCR – Percentagem de Plaquetas Grandes

RET – Resistência Elétrica Transepitelial

RDW – CV – Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos Medido como Coeficiente de Variação

RDW – SD – Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos Medida como Desvio Padrão

SII – Síndrome do Intestino Irritável

TGI – Trato Gastrointestinal

TJP – *Tight Junction Proteins*

TM – Proteínas Transmembranares

TRF – Transferrina

VGM – Volume Globular Médio

VPM - Volume Plaquetário Médio

VS – Velocidade de Sedimentação

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	Caracterização da amostra com base no género, idade e hábitos tabágicos	17
Tabela 2.	Dados antropométricos	18
Tabela 3.	Caracterização de hábitos e restrições alimentares	19
Tabela 4.	Caracterização geral da ingestão inicial de macro e micronutrientes inicial	20
Tabela 5.	Dados bioquímicos	21
Tabela 6.	Prevalência da Sintomatologia Gastrointestinal	22
Tabela 7.	Evolução dos dados antropométricos de M1 para M3	23
Tabela 8.	Evolução da ingestão de macro e micronutrientes entre M1 e M3	24
Tabela 9.	Comparação dos parâmetros analíticos de M1 para M3	25
Tabela 10.	Alterações da sintomatologia gastrointestinal entre M1 e M3	26
Tabela 11.	Farmacoterapia e atividade da doença nos indivíduos com DII	26
Tabela 12.	Extensão das doenças e valores de zonulina em M1	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Mecanismo de ação da zonulina	6
Figura 2.	Desenho e metodologia do estudo	15

1. Introdução

O trato gastrointestinal (TGI) inferior desempenha inúmeras funções essenciais para o desenvolvimento e manutenção do organismo saudável. É responsável por parte da digestão, absorção de nutrientes e, concomitantemente, impede a passagem de macromoléculas nocivas, antígenos alimentares e microrganismos através da barreira intestinal. As células epiteliais estão unidas por *tight junction proteins* (TJP) que apresentam um papel crucial na permeabilidade por conferirem seletividade no fluxo de íons, pequenas moléculas e solutos(König et al., 2016a).

Estudos recentes têm colocado a zonulina (proteína) sérica como um marcador da permeabilidade intestinal (PI) com elevado potencial de uso clínico em diversas patologias, em adultos e crianças(Leech, Schloss, & Steel, 2019). A concentração sérica de zonulina aumenta quando a PI está aumentada e apresenta uma correlação direta com o teste de PI através da urina (quociente manitol lactulose)(Caviglia et al., 2018a; Mokkala et al., 2017a; Sapone et al., 2006a).

As doenças inflamatórias intestinais (DII), doença de Crohn (DC) e colite ulcerosa (CU), embora sejam distintas, caracterizam-se por um processo inflamatório crônico do TGI e têm como característica a alteração da estrutura da barreira intestinal. Vários estudos sugerem que, apesar de a sua patogênese ainda ser desconhecida, estão associadas a um processo multifatorial que envolve fatores genéticos, exposições ambientais, a microbiota e a desregulação do sistema imunitário(Parian, Mullin, Langhorst, & Brown, 2018a).

A incidência e prevalência das DII têm vindo a aumentar a nível mundial, sendo que a prevalência é mais elevada nos países ocidentais(Ng, Siew C, Shi, Hai Yun, Hamidi, Nima, Underwood, Fox E, Tang, Whitney, Benchimol, Eric I, Panaccione, Remo, Ghosh, Wu, Justin C Y, Chan, & Sung, Joseph J Y, Kaplan, n.d.). Afeta cerca de 1,5 milhões de pessoas na América do Norte, 2,2 milhões de pessoas na Europa e várias centenas de milhares de pessoas (número ainda incerto) no resto do mundo, nomeadamente países com herança cultural da Europa Ocidental, incluindo EUA, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e todos os países da Europa Ocidental(Ananthkrishnan, 2015; Ng, Siew C, Shi, Hai Yun, Hamidi, Nima, Underwood, Fox E, Tang, Whitney, Benchimol, Eric I, Panaccione, Remo, Ghosh et al., n.d.). No entanto, contrariamente ao previsto, estudos epidemiológicos atuais verificam que a incidência das DII tem vindo a aumentar em países em desenvolvimento da América do Sul, Ásia, África e Europa Oriental, o que pode demonstrar a importância dos fatores ambientais envolvidos no desenvolvimento destas patologias(Ramos & Papadakis, 2019).

Pensa-se que a libertação de citocinas pro-inflamatórias consequentes da inflamação afetam a estrutura epitelial da mucosa intestinal contribuindo para o aumento da permeabilidade e alteração da composição da microbiota intestinal, bem como, para uma menor capacidade de resposta aos antigénios provenientes da alimentação(De Santis, Cavalcanti, Mastronardi, Jirillo, & Chieppa, 2015b; Nishida et al., 2018; Rana Al-Sadi, Michel Boivin, 2009). No entanto, questiona-se se a alteração da função da barreira intestinal é secundária à inflamação, que evolui por surtos de atividade, ou se é um fator independente que poderá proteger ou potenciar o risco de DII(König et al., 2016a).

Devido à estrutura dinâmica das ligações das TJP, a permeabilidade da barreira intestinal vai sofrendo alterações causadas por fatores tanto biológicos e constituintes da mucosa intestinal como externos, nomeadamente alimentos, nutrientes e seus compostos(De Santis, Cavalcanti, Mastronardi, Jirillo, & Chieppa, 2015a).

Vários estudos *in vitro* verificam a possibilidade de antigénios alimentares modularem o transporte entre as células epiteliais, a ligação entre as TJP os metabolismos enzimáticos, as funções imunológicas e a microbiota. Outros avaliaram também o efeito de determinados componentes alimentares na PI onde os resultados mostraram que alguns contribuem para o aumento e proteção da integridade das TJP da barreira intestinal e outros têm o efeito contrário, comprovado através de alterações da resistência elétrica transepitelial (RET) que mede o fluxo de iões entre as células(Levine, Sigall Boneh, & Wine, 2018)(De Santis et al., 2015a).

No que respeita às recomendações da terapêutica nutricional das DII, embora existam alguns estudos que associam uma dieta anti-inflamatória que contempla inúmeros constituintes da dieta Mediterrânea a uma redução dos marcadores inflamatórios, estas ainda são escassas(Brown, Rampertab, & Mullin, 2011; Kohatsu & Karpowicz, 2018; Limketkai, Wolf, & Parian, 2018; Olendzki et al., 2014; Parian, Mullin, Langhorst, & Brown, 2018b). Existem também algumas recomendações gerais a nível internacional que, no entanto, são muito pouco específicas. São, por isso, necessários mais estudos de forma a clarificar e aumentar a evidência, permitindo aperfeiçoar as *guidelines* utilizadas na prática clínica(Sabino, Lewis, & Colombel, 2019)(Brown et al., 2011).

Persiste a questão, junto da comunidade científica, se a modulação da barreira intestinal através de fatores externos modificáveis pode influenciar o decurso de doenças com inflamação crónica, nomeadamente as DII, melhorar a qualidade de vida e sintomatologia dos indivíduos, bem como, promover a manutenção da remissão destas(De Santis et al., 2015b). Atualmente, são escassos os estudos em humanos publicados que procuram estabelecer uma associação entre a permeabilidade intestinal e o

consumo de determinados alimentos, existem em número superior a nível celular, *in vitro* ou em roedores.

2. Fundamentação Teórica

2.1 Doenças inflamatórias intestinais: definição, diagnóstico e sintomatologia

A doença de crohn e a colite ulcerosa são as duas doenças inflamatórias intestinais e caracterizam-se por uma inflamação recorrente do TGI. Embora a sua patogénese ainda não seja clara, estudos recentes colocam a hipótese de existir uma suscetibilidade genética que, quando associada a uma desregulação da microbiota, desencadeia uma inflamação crónica que é potenciada por fatores ambientais, nomeadamente a alimentação por ser um ponto-chave na modulação da microbiota (Reddavid et al., 2018). Por outras palavras, pensa-se que uma barreira intestinal pouco integrada associada a uma interação entre a suscetibilidade genética e o impacto ambiental na microbiota, desencadeia uma ativação imunitária inapropriada levando, conseqüentemente a uma inflamação crónica (Ramos & Papadakis, 2019).

O diagnóstico em adultos implica um exame físico abrangente, revisão da história clínica, análises laboratoriais sanguíneas e às fezes, endoscopias e biópsias (Herfarth & Rogler, 2005). A sintomatologia é variada, podendo ocorrer diarreia (fezes com muco ou sangue), obstipação, oclusão intestinal, dor ou hemorragia rectal ao evacuar, cólicas e tenesmo, podendo estar associados também a febre, perda de apetite, fadiga, suores noturnos, crescimento retardado e amenorreia. De igual modo, frequentemente podem ocorrer manifestações extraintestinais a nível muscular, cutâneo, ocular e hepatobiliar (Hatoum & Binion, 1982).

A doença de crohn pode afetar qualquer parte do TGI, sendo o íleo e o cólon as partes mais frequentemente afetadas e atinge toda a espessura da mucosa intestinal. Endoscopicamente, as áreas afetadas surgem irregularmente e em áreas próximas de tecido saudável.

A colite ulcerosa afeta apenas o cólon e o reto. Endoscopicamente as áreas afetadas surgem de forma regular e apenas atinge a mucosa (camada que reveste internamente o colon). A mucosa fica com úlceras na superfície que podem sangrar e, com o agravamento da inflamação, ocorre também produção de MUCO (Hatoum & Binion, 1982).

2.2 Barreira intestinal, permeabilidade intestinal, zonulina e evidência científica

A barreira intestinal pertence ao intestino delgado e ao cólon e é constituída pelo epitélio intestinal que contém células epiteliais e é unido pelas TJP, contendo também linfócitos intraepiteliais, células M, células Goblet produtoras de muco e células de Paneth produtoras de péptidos antimicrobianos (PAM); pela lâmina própria que inclui inúmeras células do sistema imunitário inato e adaptativo, bem como, células do sistema nervoso central e entérico e, por fim, uma camada de muco extracelular que é viscosa e essencial como barreira para os microrganismos formando também uma matriz com altas concentrações de PAM derivados de células epiteliais intestinais e IgA secretora (De Santis et al., 2015a; Harrison & Maloy, 2011; König et al., 2016b).

O espaço entre células epiteliais é encerrado pelas TJP, localizadas na extremidade apical, que regulam o fluxo de íões, pequenas moléculas e solutos. São compostas por quatro proteínas transmembranares (TM): claudinas, ocludina, moléculas de adesão e junção (do inglês, junctional adhesion molecules) e tricelulina que, com os seus recetores extracelulares, formam uma barreira seletiva através de interações homofílicas e heterofílicas com células próximas. São ainda compostas por algumas proteínas citosólicas designadas por ZO (ZO-1, ZO-2 e ZO-3) (do inglês, *zonula occludens*) e cingulina que estabelecem a ligação das proteínas TM à actina do citoesqueleto. Esta interação permite a existência de uma regulação citoesquelética da integridade da barreira intestinal, mediada por TJP (De Santis et al., 2015a).

Vários fatores, como alterações da microbiota, da camada de muco e das células epiteliais, bem como fatores diatéuticos, podem fragilizar a barreira intestinal levando ao aumento da permeabilidade e consequentemente à translocação de conteúdo luminal para as camadas mais internas da parede intestinal (Bischoff et al., 2014). A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias características das DII, também influencia a barreira intestinal, tendo já sido verificado que o interferão- γ , TNF- α e IL-13 aumentam a PI. Pacientes com DII ativa, apresentam alterações, que são facilmente identificadas, na barreira intestinal, tipicamente sobre a forma de úlceras. Durante as fases de remissão, há uma melhoria, no entanto, raramente retoma à normalidade (König et al., 2016b).

A permeabilidade intestinal é definida como uma característica funcional em determinados locais da barreira intestinal e que, até há pouco tempo, apenas era mensurável através de alterações da RET que mede o fluxo de íões entre as células ou através de componentes de determinadas moléculas da parede que estão amplamente inertes durante o processo (ex.: eletrólitos ou açúcares de diferente peso molecular como o manitol e a lactulose) (Bischoff et al., 2014; De Santis et al., 2015a).

Vários estudos recentes utilizam uma proteína, denominada zonulina, como marcador da PI por ter uma correlação direta com o teste de PI *gold standard* realizado através da urina (quociente manitol lactulose)(Mokkala et al., 2017b). Esta é uma proteína humana (47KDa) com a capacidade de regular a permeabilidade intestinal, modulando as TJP. Foi descoberta através da toxina Zot (do inglês, *zonula occludens toxin*) que é uma enterotoxina produzida pela *vibrio cholerae* que consegue separar as TJP de forma reversível através de um mecanismo dependente da proteína C quinase, levando a alterações da barreira intestinal. Interage com células epiteliais ao longo do TGI, com maior ligação no jejuno e íleo terminal, sendo que vai reduzindo das vilosidades para as criptas(Fasano, 2012b; Sturgeon & Fasano, 2016). Pelo mesmo mecanismo, a zonulina, ativa o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) através da proteinase 2 (PAR-2) levando à ativação da fosfolipase C que desencadeia a fosforilação de proteínas alvo (algumas TJP), incluindo a ZO-1 e a miosina, bem como à polimerização da actina o que leva à desintegração das TJP e consequentemente ao aumento da permeabilidade intestinal (Fig. 1)(Fasano, 2012a).

Existe alguma evidência que suporta que o aumento da PI tem um papel central na patogénese das DII. Em indivíduos com DC clinicamente assintomáticos, o aumento da PI precede a fase ativa da doença, podendo preceder até um ano antes da recaída. Tal evidência é também suportada ao se verificar que familiares de primeiro grau de indivíduos com CU(Büning et al., 2012) e DC, clinicamente assintomáticos também podem apresentar a PI aumentada(Teshima et al., 2017; Wei et al., 2017). Alessio Fasano, realça que o aumento da zonulina é detetável na fase ativa das DII e que os seus níveis séricos diminuem na fase de remissão, embora se mantenham superiores aos níveis de pessoas saudáveis.

Embora a existência de uma disfunção da barreira intestinal possa ser considerada uma causa primária (possivelmente secundária por ativar o mecanismo da zonulina) e possa estar envolvida na fase inicial da patogénese das DII, a produção de citocinas, como INF- γ e TNF- α , secundárias ao processo inflamatório, torna mais consistente a hipótese do aumento da PI nas DII, uma vez que estas citocinas levam a uma reorganização das TJP (ZO-1, ocludina, claudina-1 e claudina-4) e consequente aumento da PI. A disfunção da barreira epitelial fragiliza (aumenta a PI) a barreira intestinal, permitindo uma maior passagem de conteúdo luminal que, por sua vez, desencadeia uma resposta imune que tem como consequência um aumento da PI, criando-se assim um processo cíclico(Fasano, 2012b).

Por outro lado, o aumento da atividade da zonulina pode aumentar a libertação de antigénios no epitélio intestinal levando a uma resposta imune anormal, tendo já sido comprovada uma relação direta entre o aumento da zonulina e a patogénese de várias doenças(Caviglia et al., 2018b). Esnafoglu E. *et al* verificaram

que crianças com autismo apresentam um valor sérico de zonulina superior quando comparadas com crianças saudáveis(Erman Esnafoglu, MD, Selma Cirrik, PhD, Sema Nur Ayyıldız, MD, Abdullah Erdil, MD, Emine Yurdakul Ertürk & Abdullah Daglı, MD, and Tefvik Noyan, 2017). Mokka *et al* sugerem que o aumento da zonulina sérica e consequentemente, da permeabilidade intestinal, contribui para endotoxemia, inflamação sistêmica e resistência à insulina em mulheres grávidas, pois encontraram uma associação positiva entre elevadas concentrações séricas de zonulina, lipossacrideo bacteriano (LPS), marcadores inflamatórios, insulina, resistência à insulina e triglicéridos(Mokka *et al.*, 2017b). Singht *et al*, compararam os valores séricos de zonulina entre indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável (SII) e indivíduos saudáveis, tendo verificado que os pacientes com SII apresentavam um valor superior que também se relacionava com o aumento de frequência de dejeções no caso dos indivíduos com o subtipo predominantemente diarreico(Singh *et al.*, 2019). Caviglia *et al* verificaram que a concentração de zonulina sérica é superior em indivíduos com DII quando comparados com indivíduos saudáveis(Caviglia *et al.*, 2018a). Chang *et al* associam um aumento da permeabilidade intestinal ao agravamento da sintomatologia de doentes com DII, sendo um fator preditivo da gravidade da diarreia(Chang *et al.*, 2017).

Entre os vários possíveis estímulos que podem desencadear a liberação de zonulina, os que estão melhor identificados são a presença de gliadina e de bactérias patogênicas no intestino delgado(Fasano, 2012c; Sturgeon & Fasano, 2016).

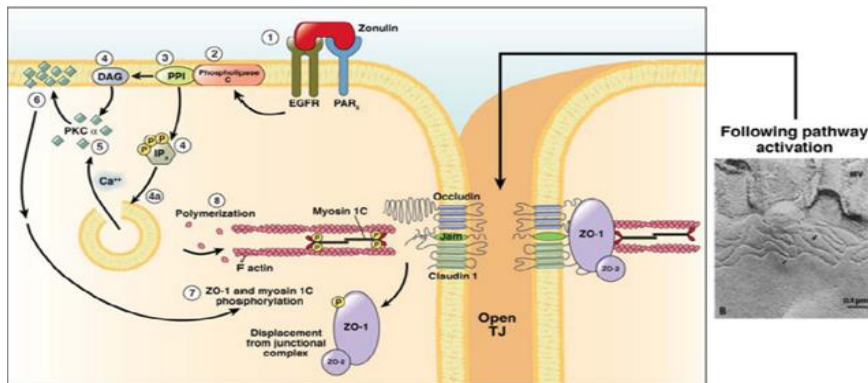


Figura 1. Mecanismo de ação da zonulina (adaptado de (Fasano, 2012a))

2.3 Alimentação e DII

Nos primeiros anos de vida, a exposição a determinadas situações como o tipo de parto, a amamentação, contacto com animais e/ou exposição a infeções, são associados ao risco alterado de desenvolvimento de DII, assim como, a exposição posterior a dietas ricas em gordura saturada e carnes processadas, essencialmente devido às alterações que podem ocorrer na microbiota. Nos indivíduos com DII verifica-se uma disbiose, sendo notável uma diminuição de presença de bactérias com capacidade anti-inflamatória e um aumento de bactérias com capacidade inflamatória. Normalmente, verifica-se uma diminuição de *Firmicutes* e um aumento de *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*, bem como uma redução de bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) (Ex.: *Faecalibacterium prausnitzii*) que se correlaciona com o agravamento da DC e manutenção da remissão na CU (maior colonização de *F. prausnitzii* pode prevenir reativação da CU)(Ramos & Papadakis, 2019). Embora existam algumas recomendações nutricionais para as DII, como: incluir várias e pequenas refeições com curtos intervalos de tempo, assegurar um bom aporte hídrico, reduzir a ingestão de gordura saturada e açúcar, evitar emulsionantes e alimentos processados, bem como, reduzir o consumo de fibra durante as fases ativas, são ainda muitos escassas. A pouca evidência que existe é insuficiente para que se possam estabelecer recomendações nutricionais mais específicas nestas patologias e, por vezes, levam a que alguns pacientes cumpram algumas dietas muito restritas, sem qualquer evidência relativamente à eficácia e segurança das mesmas(Brown et al., 2011; Sabino et al., 2019). As principais restrições alimentares descritas em indivíduos com DII são: picantes (alimentos com capsaicina), legumes, leguminosas, oleaginosas e vegetais crus, havendo uma maior restrição de alimentos ricos em fibras e resíduos nos indivíduos com DC estenosante(Bergeron, Bouin, D'Aoust, Lemoyne, & Presse, 2018a). Assim, é frequente haver ingestão reduzida de determinados macro e micronutrientes, mas essencialmente micronutrientes, nomeadamente: cálcio, selénio, vitamina A, D, C e E(Sousa Guerreiro et al., 2007).

2.3.1 Compostos alimentares e permeabilidade intestinal

Vários compostos alimentares influenciam a barreira intestinal, influenciando a estrutura das TJP, levando a um aumento ou diminuição da PI. Alguns estudos *in vitro* utilizam a RET, que mede o fluxo de iões entre células, para avaliar a influência dos alimentos e seus compostos ao nível da PI, sendo ainda escassos os ensaios clínicos que avaliam a influência de compostos alimentares na PI de seres humanos *in vivo*(De Santis et al., 2015a).

De seguida, apresentam-se alguns dos compostos alimentares e respetiva evidência relativamente à sua influência na PI.

2.3.1.1 Polifenóis: curcumina e quercetina

A curcumina e a quercetina são dois polifenóis presentes na natureza que podem influenciar a estrutura da barreira intestinal. Estudos recentes mostram que alguns polifenóis têm capacidade para modular vias de sinalização celular, bem como a expressão de genes, podendo modular a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias (Archivio, Filesi, Vari, & Scazzocchio, 2010; Cardona, Andrés-lacueva, Tulipani, Tinahones, & Queipo-ortuño, 2013).

A curcumina é um fitoquímico derivado da curcuma (*curcuma longa L.*) (especiaria indiana) e já foi demonstrado que este é capaz de bloquear o TNF- α e a interleucina-1 β (IL-1 β), induzindo assim a ativação da NF- κ B, o aumento da RET e redução da PI (De Santis et al., 2015a). Por ter muito baixa absorção sistémica, mantém o composto ativo no intestino, mantendo as suas propriedades anti-inflamatórias (Parian et al., 2018a).

Estudos recentes verificaram que o consumo de curcumina entre 2 a 3 gramas por dia, juntamente com a terapêutica medicamentosa, pode ser mais eficaz na indução da remissão da CU do que apenas a medicação isolada (Limketkai et al., 2018), melhoria da sintomatologia gastrointestinal e redução da inflamação endoscópica (Parian et al., 2018a).

O polifenol quercetina é o flavonoide mais comum na natureza estando em maior quantidade em alimentos como chocolate negro, bagas de sabugueiro, sumo de uva, orégãos, cebola roxa, chalotas e maçãs ("Phenol-Explorer," n.d.). Estudos *in vitro*, verificaram que aumenta a RET e reduz o fluxo entre células através do aumento da expressão da claudina-4, e organização da ZO-2, ocludina e claudina-1 (De Santis et al., 2015a). Para que haja ativação da barreira intestinal, é necessário haver uma concentração luminal de quercetina superior a 30 μ mol/L que poderá ser atingida através de uma refeição com 10 mg de quercetina (Suzuki & Hara, 2009).

2.3.1.2 Triptofano

O triptofano é um aminoácido essencial que pode influenciar a barreira intestinal, podendo diminuir a PI e melhorar a função das TJP, principalmente por aumentar o nível das ZO-1 (Liu et al., 2017), bem como, os seus metabolitos podem levar a alterações na microbiota que levam a uma maior proteção contra infeções gastrointestinais (Galligan, 2018). O queijo emmental, carne de vaca cozida (parte magra), queijo

flamengo com 30% de gordura, lombo de porco assado, lulas grelhadas, peito de frango, entre outros, são alguns dos alimentos com maior teor deste aminoácido("TABELA DA COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS," n.d.).

2.3.1.3 Zinco

O zinco é um oligoelemento essencial na renovação celular. A presença de inflamação e desnutrição são fatores de risco para existência de deficiência de zinco(Michiélan & Incà, 2015) e a depleção de zinco aumenta a PI, pois o zinco apresenta um papel crucial na integridade da barreira intestinal através da manutenção da expressão da ocludina e claudina-3, assim como, parece suprimir a proteólise da ocludina(Miyoshi, Tanabe, & Suzuki, 2018). Finamore *et al.*, verificaram *in vitro*, que a baixa concentração sérica de zinco leva a alterações na barreira intestinal, incluindo a desorganização do citoesqueleto, o que promove a migração de neutrófilos(Cells, Finamore, Massimi, Devirgiliis, & Mengheri, 2008).

Alimentos como a aveia, o queijo flamengo com 30% de gordura, hambúrguer de carne de vaca, grelhado e ovo de galinha cozido, são ricos neste mineral("TABELA DA COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS," n.d.).

2.3.1.4 Vitamina D

A vitamina D (1,25-dihidroxi-vitamina D) ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) parece regular o crescimento celular e ser um cofator chave no sistema imunológico(Parian *et al.*, 2018a). A sua atividade biológica é mediada pelo seu recetor que é amplamente expresso nas células epiteliais do intestino e a sua sinalização preserva a integridade da barreira intestinal por inibir a fosforilação da miosina(Du *et al.*, 2015), assim como, aumenta a expressão de TJP (ZO-1 e claudina-1)(De Santis *et al.*, 2015a; Kong *et al.*, 2018; Uranga & Abalo, 2016).

Nas DII, a suplementação em vitamina D é associada a um menor risco de complicações, sendo que estes indivíduos devem manter níveis séricos superiores a 30 ng/ml(Parian *et al.*, 2018a).

2.3.1.5 Prebióticos: beta-glucanas e produção de butirato

O butirato é um ácido gordo de cadeia curta produzido pela fermentação de fibra dietética pelas bactérias intestinais. Verificou-se *in vitro* que estimula a produção de muco e a expressão das TJP, levando à redução da PI. Este pode ser considerado um indicador indireto da alteração da função da barreira intestinal(Mackie *et al.*, 2016; Michiélan & Incà, 2015).

Verificou-se que o butirato fortalece a barreira intestinal de ratos através do aumento da RET, ZO-1/ZO-2 e da proteína cingulina(De Santis *et al.*, 2015a).

A aveia é um cereal rico em fibras, nomeadamente β -glucanas, que ao serem fermentadas, levam à produção de butirato, levando assim ao aumento da concentração de butirato fecal. Um estudo verificou que a ingestão de 60g por dia de aveia refletiu-se num aumento em 36% da concentração de butirato fecal em quatro semanas(Hallert et al., 2003).

2.3.1.6 Glutamina

A glutamina é um aminoácido não essencial e é a principal fonte de energia para os enterócitos do intestino delgado. Demonstrou-se que este aminoácido melhora a função da barreira intestinal em indivíduos com elevada ansiedade, podendo restaurar a integridade da barreira, aumentando a RET. A carência de glutamina pode levar à diminuição da RET(De Santis et al., 2015a), assim como, uma vez que se pensa que regula a síntese proteica nos enterócitos, a sua deficiência pode levar a um atrofiamento da mucosa e translocação bacteriana(Peng, Yan, You, Wang, & Wang, 2004). Por outro lado, quando este aminoácido existe em excesso, pode levar ao aumento da oxidação do epitélio intestinal e ser prejudicial nas DII, pelo que a sua suplementação ainda é controversa(Limketkai et al., 2018).

2.3.1.7 Gliadina, álcool, açúcar, gordura e aditivos alimentares

Em contrapartida, alguns compostos alimentares influenciam de forma negativa a barreira intestinal. Tem sido cada vez maior a evidência de que determinados hábitos alimentares, como o consumo excessivo de açúcar e gordura, característicos da dieta ocidental, levam a alterações da microbiota devido à redução da espessura da camada de muco, levando ao aumento da PI(Vancamelbeke & Vermeire, 2018).

Dietas ricas em açúcar e gordura levam à disbiose da mucosa intestinal, diminuição da produção de butirato, maior risco de crescimento de *Escherichia coli* a uma menor concentração de ácidos gordos de cadeia curta(Levine et al., 2018).

A gliadina, proteína do glúten, é um dos principais estímulos para a libertação de zonulina, tendo como consequência o aumento da PI(De Santis et al., 2015a).

O álcool e o seu principal metabolito, acetaldeído, diminuem a função da barreira intestinal do intestino delgado e grosso causando danos nas células epiteliais, interferindo ao nível das TJPs, das moléculas de adesão e junção, proteínas citosólicas e levando à ativação da resposta ao stress oxidativo. O excesso de consumo de álcool também é associado a um aumento de bactérias gram negativas que podem agravar a função da barreira intestinal. O acetaldeído provoca uma diminuição da RET e suprime a proteína

tirosina fosfatase que tem como consequência a dissociação de TJP e de moléculas de adesão e junção originando aumento da PI(De Santis et al., 2015a).

Os aditivos alimentares utilizados em grande escala em alimentos processados também têm demonstrado influenciarem de forma negativa a barreira intestinal(Vancamelbeke & Vermeire, 2018). Alguns dos aditivos com mais influência são o carboximetilcelulose (E466), utilizado frequentemente como emulsionante, que promove a redução da camada de muco e como consequência o aumento da PI, e o carragenina (E407), utilizado como espessante, que prejudica a barreira intestinal por reduzir a RET e influenciar a distribuição da ZO-1, o que resulta no aumento da PI(Levine et al., 2018).

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Estudar o efeito da ingestão de componentes alimentares na PI de indivíduos com doença inflamatória intestinal.

3.2 Objetivos específicos

- Estudar a relação entre a PI, a terapêutica nutricional e os marcadores inflamatórios em indivíduos com DII;
- Avaliar o impacto da inclusão de alimentos potencialmente benéficos para a PI e perfil inflamatório na sintomatologia gastrointestinal de indivíduos com DII.

4. Metodologia

4.1 Tipo de estudo

Estudo clínico de regime alimentar randomizado simples.

4.2 População

Doentes com diagnóstico de DII seguidos, em consulta de gastroenterologia no Hospital das Forças Armadas - Pólo de Lisboa (HFAR – PL) e indivíduos sem diagnóstico de DII, seguidos em consulta de gastroenterologia ou de nutrição no HFAR – PL, que se voluntariem.

4.3 Amostra

A amostra foi constituída por 53 indivíduos com idade superior a 18 anos, sendo que 28 não tinham diagnóstico de DII (grupo controlo) e 25 tinham diagnóstico de DII (grupos casos). Os participantes com DII foram selecionados pela médica gastroenterologista da equipa e os participantes sem DII foram selecionados tanto pela nutricionista como pela médica gastroenterologista da equipa.

4.3.1 Critérios de inclusão

- a) Idade igual ou superior a 18 anos
- b) Diagnóstico de DII
- c) Seguimento em consulta de gastroenterologia ou nutrição no HFAR – PL
- d) Atitude recetiva relativamente à participação no estudo

4.3.2 Critérios de exclusão

- a) Gravidez ou aleitamento
- b) Diagnóstico de Artrite Reumatoide, Asma, Diabetes Mellitus tipo 1, Doença Celíaca, Vírus da Imunodeficiência Humana, Síndrome do Intestino Irritável, Esteatose Hepática, Dispepsia.
- c) Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30 Kg/m²

4.4 Momento inicial, procedimentos e materiais utilizados.

Após seleção dos indivíduos com DII (grupo Casos; n=25) pela médica gastroenterologista e o recrutamento de indivíduos sem DII (Grupo Controlo; n=28) pela nutricionista e/ou médica gastroenterologista, em consulta, foi-lhes explicado o estudo e descritos os procedimentos e, todos os que se voluntariaram, assinaram o Consentimento Informado, Livre e Esclarecido (Anexo 1), receberam um guia de participação no estudo (Anexo 2) e ficaram com análises sanguíneas (hemograma, PCR, estudo do ferro, ácido fólico, vitaminas D e B12, zinco, cálcio, zonulina), fecais (calprotectina) e consulta de nutrição agendadas.

Após seleção da amostra, os dois grupos (controlos e casos) foram sendo alocados de forma aleatória em quatro grupos. Relativamente ao grupo Casos: Grupo Casos sem Intervenção (n=11) e Grupo Casos com Intervenção (n=14) e relativamente ao grupo Controlo: Grupo Controlo sem Intervenção (n=14) e Grupo Controlo com Intervenção (n=14). Todos os participantes foram acompanhados e avaliados, presencialmente, em 2 momentos de consulta, e a meio do estudo, houve um momento, não presencial,

através de um contacto telefónico. A Figura 2. esquematiza, resumidamente, o desenho e metodologia do estudo.

4.4.1 Momento 1 - M1

No momento da primeira consulta de nutrição (M1), após a colheita sanguínea e entrega de fezes no laboratório do HFAR – PL, em consulta foram recolhidos dados sociodemográficos e clínicos, nomeadamente idade, género, hábitos tabágicos, comorbilidades, duração, extensão e atividade da DII, farmacoterapia direcionada para as DII, suplementação vitamínica ou mineral e antecedentes de cirurgia no TGI. Os doseamentos foram todos realizados no laboratório do HFAR-PL, exceto a zonulina sérica que foi doseada pelo Laboratório da FMUL - Instituto de Medicina Molecular – Castanho, Miguel Lab. Os soros dos participantes ficaram armazenados a -70°C no laboratório do HFAR – PL até serem transportados para o laboratório da FMUL, onde foi doseada a zonulina pela técnica ELISA através do kit *Humam Zonulin ELISA* da Labclinics.

Posteriormente, procedeu-se à avaliação de sintomatologia gastrointestinal, através de uma Escala Analógica para Avaliar Sintomas Gastrointestinais (Anexo 3), onde os participantes assinalavam a intensidade da sua sintomatologia gastrointestinal nas últimas quatro semanas, nomeadamente: dor abdominal, distensão abdominal, obstipação, diarreia, flatulência e pirose. A escala era numerada de 0 a 10, sendo que o número 0 correspondia à ausência do sintoma e o número 10 à intensidade máxima do sintoma.

De seguida, procedeu-se à avaliação da composição corporal por bioimpedância (balança de bioimpedância elétrica TANITA SC-330 calibrada antes do início do estudo) e medição do perímetro abdominal; anamnese alimentar, incluindo hábitos, restrições, alergias e intolerâncias alimentares com o apoio da aplicação do método *Recall 24 horas*, por entrevista. O formulário utilizado para a recolha de dados pode ser analisado no Anexo 4.

Todos os participantes que apresentaram valores inferiores a 30 ng/ml de vitamina D, receberam indicação e prescrição médica para iniciarem suplementação.

Implementação do plano alimentar personalizado

Após o cálculo das necessidades energéticas diárias (NED), no caso dos grupos de intervenção (grupo Controlos com Intervenção e grupo Casos com Intervenção), foi-lhes fornecido um plano alimentar personalizado, ajustado às NED, polifracionado com base nas características da dieta Mediterrânica, com

inclusão de alimentos e nutrientes como: curcumina, triptofano, zinco, vitamina D, quercetina e beta-glucanas e com redução de outros como: álcool e gliadina. Foram também fornecidas orientações nutricionais para que os participantes também incluam alimentos ricos em glutamina e evitem alimentos ricos em gordura, açúcar e aditivos como E407 (carragenina) e E466 (carboximetilcelulose) (Anexo 5). No caso da curcumina, foi especificada a dose diária que devia ser consumida (2g/dia), tendo sido oferecido a todos os participantes 120g de curcumina BioSpirit®. Relativamente aos outros alimentos/nutrientes apenas foram incluídos alimentos ricos nos mesmos. Para o triptofano, zinco e vitamina D com base na Tabela da Composição de Alimentos Portuguesa. Para a quercetina, recorreu-se a uma base de dados eletrónica que contempla o teor de polifenóis nos alimentos, *Phenol-Explorer* (“Phenol-Explorer,” n.d.), para as beta-glucanas teve-se em conta o que foi verificado por Hallert *et al*, que 60g de flocos de aveia forneciam a quantidade necessária para aumentos do butirato fecal (Hallert et al., 2003) e para a glutamina recorreu-se à Tabela da Composição de Alimentos Dinamarquesa.

Já no caso dos grupos sem intervenção (grupo Controlo sem Intervenção e grupo Casos sem intervenção), foi-lhes fornecido um plano alimentar personalizado, ajustado às NED, polifracionado e com base nas características da dieta Mediterrânica (Anexo 6).

Todos os participantes tiveram indicação para cumprir o plano alimentar durante dois meses.

4.4.2 Momento 2 – M2

O segundo momento (M2) consistiu num contacto telefónico passado um mês após o M1 para todos os participantes de forma a avaliar o cumprimento do plano alimentar e de possibilitar o esclarecimento de dúvidas. Os participantes foram questionados sobre a percentagem de cumprimento do plano alimentar, conforme pode ser verificado no formulário utilizado para a recolha de dados (Anexo 4).

4.4.3 Momento final – M3

No momento final (M3), para além de se terem realizado as mesmas avaliações do momento inicial com recurso às mesmas ferramentas, os participantes tiveram que responder a um questionário que avaliava o cumprimento dos planos alimentares e sua adesão (Anexo 7).

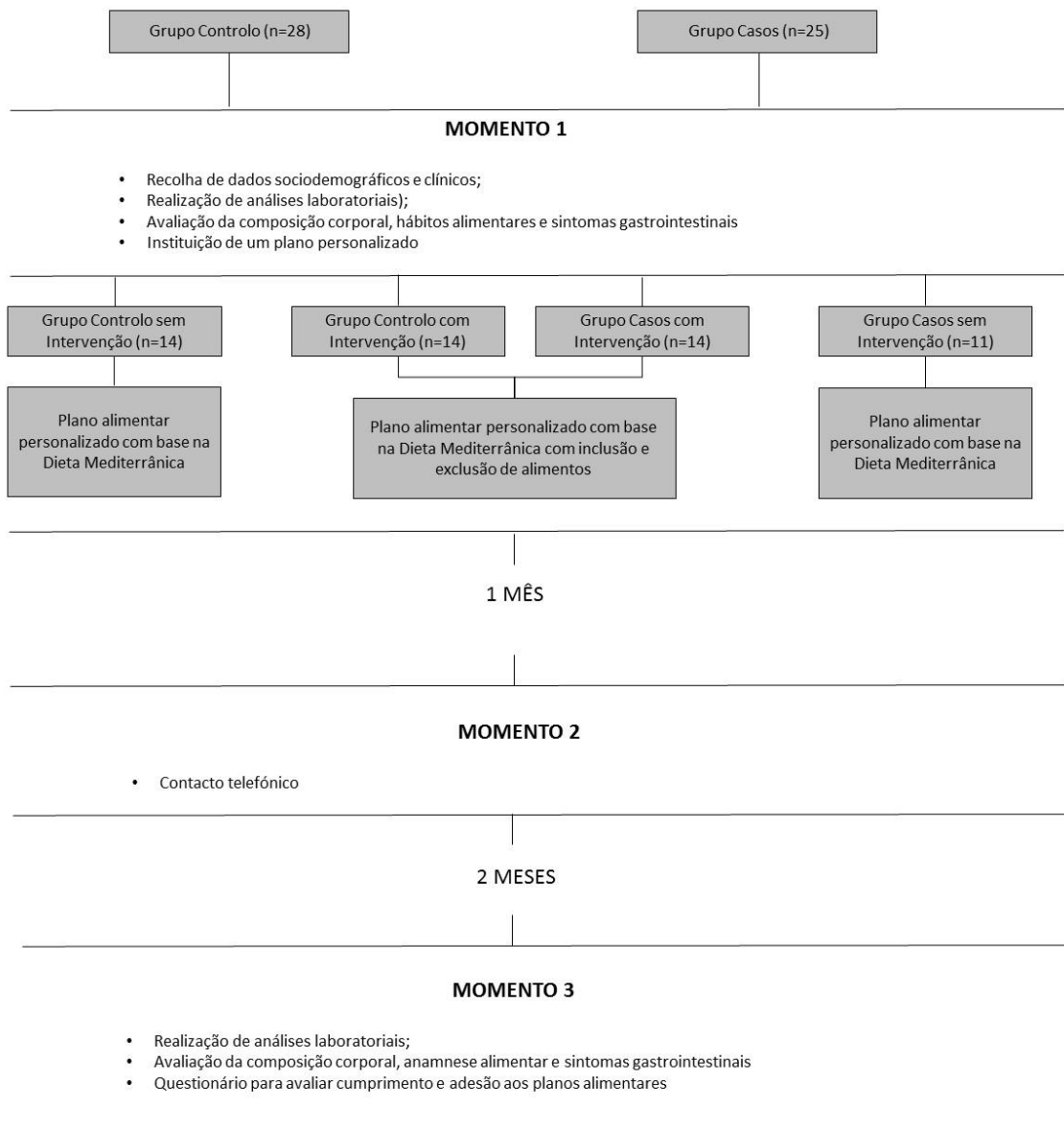


Figura 2. Desenho e metodologia do estudo

4.5 Análise estatística

Os dados recolhidos foram analisados com o *software IBM Statistical Package for Science Social* (versão 22.0). Recorreu-se à estatística descritiva para a caracterização da amostra em estudo (análise de frequências (n, %) para os dados qualitativos e média e desvio padrão para os dados quantitativos). Os resultados foram considerados significativos ao nível de significância de 5%.

Para a comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos, utilizou-se o teste t para duas amostras independentes ou o teste *Mann-Whitney*, quando o pressuposto de normalidade se verificou ou não, respetivamente.

Para a comparação dos primeiro e último momentos de avaliação, para o mesmo grupo de estudo, utilizou-se o teste t para duas amostras emparelhadas ou teste *Wilcoxon*, quando o pressuposto de normalidade se verificou ou não, respetivamente.

A associação entre variáveis dicotómicas foi avaliada com recurso ao teste Exato de *Fisher*, uma vez que o pressuposto de aplicabilidade do teste Qui-quadrado não se verificou. A associação entre duas variáveis qualitativas foi avaliada através do teste Qui-quadrado por simulação de Monte Carlo, uma vez que o pressuposto de aplicabilidade do teste Qui-quadrado não se verificou. O estudo da correlação entre variáveis quantitativas foi realizado com recurso ao coeficiente de correlação de *Spearman*, uma vez que pressuposto de normalidade não se verificou.

4.6 Considerações éticas

Os dados foram recolhidos apenas pelos investigadores, tendo estado obrigados ao sigilo médico. Apenas participaram os doentes que tinham consentido a participação e todos beneficiaram de um aconselhamento nutricional, embora distinto entre os grupos sem intervenção e grupos com intervenção. Todos os doentes que tenham interesse, poderão ter acesso aos resultados finais do estudo.

4.7 Financiamento

Os principais custos do presente trabalho foram assegurados pelo HFAR- PL e Faculdade de Medicina de Lisboa (FMUL).

Os custos dos *kits* para a realização da análise por técnica ELISA para o doseamento da zonulina sérica foram suportados em 50% pelo HFAR-PL e em 50% pela FMUL.

As restantes análises laboratoriais, à exceção da zonulina sérica e seus custos, foram suportados pelo HFAR-PL com o apoio do laboratório do hospital. O doseamento da zonulina sérica e custos relacionados (exceto os *kits*), foram assegurados pela FMUL com o apoio do laboratório do Instituto de Medicina Molecular – Castanho, Miguel Lab.

5. Resultados

5.1 Análise e comparação dos dados no momento inicial entre grupos (doentes com DII VS controlos)

5.1.1 Dados sociodemográficos e clínicos

A amostra foi constituída por 53 indivíduos, 10 (18,9%) do género feminino e 43 (81,1%) do género masculino. Dos 53 participantes, 28 pertenciam ao grupo controlo (sem diagnóstico de DII), sendo que destes, 5 (17,9%) eram do género feminino e 23 (82,1%) do género masculino. Os restantes 25 participantes pertenciam ao grupo dos casos por apresentarem diagnóstico de DII, 5 (20%) do género feminino e 20 (80%) do género masculino. Do grupo controlo, 2 indivíduos desistiram do estudo, pelo que só se consideraram os dados do M1.

Conforme está representado na Tabela 1., a média das idades do grupo controlo foi de $48,32 \pm 12,42$ e do grupo casos de $44,04 \pm 12,33$, sendo que a idade mínima da amostra foi de 26 anos e a máxima de 75 anos.

Apenas 5 (17,9%) dos indivíduos do grupo controlo e apenas 3 (12%) dos indivíduos do grupo casos tinham hábitos tabágicos.

Tabela 1. Caracterização da amostra com base no género, idade e hábitos tabágicos.

		Doentes com DII N (%)	Controlos N (%)	Valor p
Género	Feminino	5 (20)	5 (17,9)	1,000*
	Masculino	20 (80)	23 (82,1)	
Fumador	Sim	3 (12)	5 (17,9)	0,708*
	Não	23 (88)	23 (82,1)	
		Casos	Casos	
		Média (\pm DP)	Média (\pm DP)	Valor p
Idade		44,04 (\pm 12,33)	48,32 (\pm 12,42)	0,215**

*Teste exato de Fisher; **Teste t para 2 amostras independentes

Relativamente aos dados clínicos, 50% dos indivíduos do grupo controlo e 68% dos indivíduos do grupo com DII, não apresentavam nenhuma comorbilidade, sendo que nos restantes, a mais prevalente (28,6% grupo controlo e 12% grupo casos) foi a hipercolesterolemia.

Dos indivíduos do grupo com DII, 4 já tinham sido sujeitos a intervenção cirúrgica: 1 foi submetido a ressecção do íleo terminal e válvula ileocecal; outro foi sujeito a uma hemicolectomia direita; outro foi sujeito a uma fistulotomia anorrectal e outro a uma proctocolectomia subtotal com restituição.

A maioria dos participantes não fazia qualquer tipo de suplementação vitamínica/mineral (96,4% no grupo controlo e 76% no grupo de doentes com DII). No grupo controlo, apenas 1 participante recorria a suplementação vitamínica lipossolúvel e no grupo de doentes com DII 1 participante recorria a suplementação mineral, 2 a suplementação polivitáminica e mineral e 2 a suplementação vitamínica lipossolúvel e hidrossolúvel.

5.1.2 Dados antropométricos.

Os dados antropométricos da amostra podem ser consultados na Tabela 2. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos, verificando-se uma tendência para valores superiores de peso, IMC, perímetro abdominal e percentagem de massa gorda no grupo de doentes com DII. Observou-se um valor médio de peso no grupo controlo de 75,4 ±8,83 Kg e de 77,9 ±11,1 Kg no grupo doentes com DII. A média do IMC no grupo controlo foi de 25,5 Kg/m² no grupo de doentes com DII foi de 25,8 Kg/m² (p>0,05).

Tabela 2. Dados antropométricos.

	Doentes com DII	Controlos	Valor p*
	Média (± DP)	Média (± DP)	
Peso (Kg)	77,9 (±11,1)	75,4 (± 8,83)	0,359
IMC	25,8 (±2,97)	25,5 (±2,15)	0,640
Perímetro abdominal			
Feminino	78,6 (±10,41)	78,6 (±10,01)	1,000
Masculino	94,1 (±8,91)	90,7 (±7,06)	0,165
% Massa gorda			
Feminino	31,9 (±8,59)	31,74 (±6,29)	0,974
Masculino	21,5 (±3,90)	20,13 (±4,21)	0,294
Massa magra			
Feminino	44,5 (±3,59)	46,1 (±3,47)	0,484
Masculino	63,1 (±4,90)	61,1 (±4,66)	0,174

*Teste t para 2 amostras independentes

5.1.3 Hábitos e restrições alimentares

Os principais dados relativos aos hábitos alimentares são apresentados na Tabela 3. Observam-se diferenças entre os grupos quando se avaliam as restrições alimentares, verificando-se que o grupo controlo tende a não ter qualquer restrição, ao contrário do grupo de doentes com DII que tende a ter mais do que uma restrição, nomeadamente: laticínios, carne/pescado, gorduras, cereais, hortícolas e leguminosas. Quando se avaliou o consumo de bebidas alcoólicas, verificou-se que o grupo de doentes com DII tende a não consumir bebidas alcoólicas enquanto o grupo controlo tende a consumir em eventos sociais. Os restantes dados podem ser consultados na Tabela 3.

Tabela 3. Caracterização de hábitos e restrições alimentares

	Doentes com DII N (%)	Controlos N (%)	Valor p
Restrição alimentar			
Nenhuma	6 (24)	25 (89,3)	0,000*
Uma	4 (16)	3 (10,7)	
Mais do que uma	15 (60)	0	
Razão da restrição			
Autoiniciativa	1 (4)	3 (10,7)	
Aconselhamento médico	4 (16)	0	
Aconselhamento nutricionista	1 (4)	0	
Sintomatologia	6 (24)	0	
Autoiniciativa e sugestão de amigo	1 (4)	0	
Autoiniciativa e sintomatologia	1 (4)	0	
Aconselhamento médico e sintomatologia	3 (12)	0	
Autoiniciativa, aconselhamento médico, aconselhamento nutricionista e sintomatologia	1 (4)	0	
Autoiniciativa e aconselhamento médico	1 (4)	0	
Alergias alimentares			
Nenhuma	24 (96)	27 (96,4)	0,716*
Carnes/pescado/ovos	0	1 (3,6)	
Laticínios	1 (4)	0	
Intolerâncias alimentares			
Nenhuma	24 (96)	28 (100)	0,472**
Laticínios	1 (4)	0	
Consumo de bebidas alcoólicas			
Não	11 (44)	2 (7,1)	0,002*
Sim, em eventos sociais	5 (20)	11 (39,3)	
Sim, menos de uma dose por dia	6 (24)	2 (7,1)	
Sim, 1 dose por dia	1 (4)	3 (10,7)	
Sim, 2 doses por dia	2 (8)	7 (25)	
Sim, mais de 2 doses por dia	0	3 (10,7)	
Ingestão hídrica/dia			
< 1L	3 (12)	4 (14,3)	0,292*
≥ 1 < 1,5L	4 (16)	9 (32,1)	
≥1,5	18 (72)	15 (53,6)	
Consumo de doces			
1 vez por mês	4 (16)	5 (17,9)	0,803*
15 em 15 dias	5 (20)	8 (28,6)	
1 vez por semana	8 (32)	5 (17,9)	
2 vezes por semana	4 (16)	6 (21,4)	
3 vezes por semana ou mais	4 (16)	4 (14,3)	
Consumo de fritos			
Nunca	3 (12)	0	0,479*
1 vez por mês	8 (32)	9 (32,1)	
15 em 15 dias	7 (28)	10 (35,7)	
1 vez por semana	5 (20)	6 (21,4)	
2 vezes por semana	2 (8)	3 (10,7)	
3 vezes por semana ou mais	0	0	

*Teste Qui-quadrado por simulação de Monte Carlo; **Teste exato de Fisher

5.1.4 Ingestão nutricional habitual

A média do consumo energético diário habitual dos indivíduos com DII foi inferior ao grupo de controlos ($p > 0,05$). O mesmo se verifica para os restantes macro e micronutrientes avaliados, sendo que neste caso se verificaram diferenças significativas no consumo proteico, de álcool, cálcio, zinco e triptofano diário. O

consumo destes macro e micronutrientes é significativamente inferior nos indivíduos com doença. A Tabela 4. apresenta estes dados em maior detalhe.

Tabela 4. Caracterização geral da ingestão inicial de macro e micronutrientes inicial

	Doentes com DII	Controlos	Valor p
	Média (± DP)	Média (± DP)	
Energia			
(Kcal/dia)	1934,64 (±526,72)	2178,3 (±849,94)	0,510*
(Kcal/Kg peso corporal)	25,4 (±8,23)	29,5 (±12,09)	0,310*
Proteínas			
g/dia	94,3 (±31,25)	113,9 (±34,67)	0,036**
g/Kg	1,2 (±0,42)	1,5 (±0,51)	0,019**
Lípidos (g/dia)	67,6 (±30,5)	74 (±39,31)	0,762*
Hidratos de carbono (g/dia)	226,7 (±77,09)	228,7 (±100,44)	0,695*
Álcool (g/dia)	5,1 (±12,43)	18 (±22,06)	0,011*
Fibra (g/dia)	22,1 (±9,88)	26,7 (±9,54)	0,091*
Vitamina D (µg)	3,8 (±3,76)	6,7 (±9,19)	0,487*
Vitamina B12 (µg)	3,61 (±2,03)	6,87 (±14,22)	0,383*
Ácido fólico (µg)	249,4 (±112,69)	305,5 (±171,68)	0,170*
Cálcio (mg)	716,3 (±387,48)	969 (±356,15)	0,017**
Ferro (mg)	10,7 (±3,66)	13,2 (±5,31)	0,053**
Zinco (mg)	10,3 (±4,03)	13 (±5,11)	0,040**
Triptofano/60 (mg)	17,3 (±7,34)	21,6 (±6,95)	0,035**

*Teste Mann-Whitney; **Teste t para 2 amostras independentes

5.1.5 Avaliação bioquímica

Dos parâmetros analíticos avaliados (Tabela 5.), verificou-se que o grupo de doentes com DII apresentava um valor significativamente superior ao grupo controlo de amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos medido como coeficiente de variação (RDW-CV), proteína c-reativa (PCR) e calprotectina fecal. Verificou-se ainda que o grupo de doentes com DII apresentava um valor de ferritina significativamente inferior ao grupo controlo.

Tabela 5. Dados bioquímicos

	Doentes com DII	Controlos	Valor p
	Média (±DP)	Média (±DP)	
Hemoglobina (g/L)	14,81 (±1,27)	14,90 (±1,11)	0,894*
Hematócrito (L/L)	0,433 (±0,04)	0,435 (±0,03)	0,752**
VGM (fL)	88,52 (±5,13)	89,32 (±4,56)	0,252*
HGM (pg)	30,31 (±2,26)	30,59 (±1,88)	0,628**
CHGM (g/L)	338,36 (±21,06)	342,29 (±7,53)	0,360**
RDW-SD (fL)	43,49 (±3,94)	41,94 (±2,88)	0,190*
RDW-CV	0,136 (±0,01)	0,130 (±0,01)	0,00**
Plaquetas (×10 ⁹ /L)	207,04 (±39,03)	204,07 (±39,25)	0,784**
Leucócitos Totais (×10 ⁹ /L)	6,33 (±2,37)	5,58 (±1,22)	0,176*
VS (mm/h)	11,42 (±9,47)	8,57 (±7,15)	0,372*
Ferro (µg/dL)	99,92 (±34,42)	106,61 (±32,71)	0,472**
TRF (mg/dL)	244,76 (±42,68)	256,57 (±30,33)	0,247**
Ferritina (ng/dL)	150,16 (±157,20)	224,86 (±168,30)	0,023*
Ácido fólico (ng/mL)	7,38 (±4,23)	7,49 (±3,38)	0,498*
Vitamina B12 (pg/mL)	472,36 (±117,88)	508,61 (±157,39)	0,352**
PCR (mg/L)	4,55 (±10,33)	1,67 (±3,32)	0,012*
Vitamina D (ng/mL)	21,40 (±9,14)	25,82 (±6,44)	0,045**
Cálcio Total (mg/dL)	9,65 (±0,395)	9,62 (±0,389)	0,706*
Calprotectina fecal (µg/g)	456,16 (±763,41)	28,68 (±46,15)	0,00*
Zinco (µg/dl)	91,24 (±16,39)	97,86 (±15,84)	0,141**
Zonulina (ng/mL×20)	49,94 (±17,38)	44,03 (±10,17)	0,132**

Legenda: VGM – volume globular médio; HGM – hemoglobina globular média; CHGM – concentração de hemoglobina globular média; RDW-SD – amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos medido como desvio padrão; RDW-CV – amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos medido como coeficiente de variação; VPM – volume plaquetário médio; PDW – amplitude variação do tamanho das plaquetas; P-LCR – percentagem de plaquetas grandes; VS – velocidade de sedimentação; TRF - transferrina; PCR – proteína c-reativa

*Teste Mann-Whitney; **Teste t para 2 amostras independentes

5.1.6 Sintomatologia gastrointestinal

Da sintomatologia gastrointestinal avaliada através da Escala Analógica, verificou-se que a dor abdominal era o sintoma mais intenso junto dos indivíduos com DII e no grupo dos controlos o sintoma de maior intensidade foi obstipação. Quando se compararam os dois grupos, verificou-se que o grupo de doentes com DII apresentou uma intensidade significativamente superior no que respeita aos sintomas dor abdominal ($p=0,002$), distensão abdominal ($p=0,008$), diarreia ($p=0,006$) e azia ($p=0,031$).

Todos os sintomas têm uma maior prevalência nos indivíduos com DII, exceto o sintoma obstipação. O sintoma mais prevalente em ambos os grupos foi flatulência.

Tabela 6. Prevalência da sintomatologia Gastrointestinal

	Doentes com DII (%)	Controlos (%)
Dor abdominal	64	14
Distensão abdominal	64	29
Obstipação	16	29
Diarreia	60	21
Flatulência	80	75
Azia	32	11

5.2 Evolução dos dados do momento inicial para o final entre grupos

Neste subcapítulo serão analisados os dados avaliados ao longo do estudo, permitindo uma comparação entre o momento inicial (M1) e o momento final (M3). De forma a facilitar a interpretação dos dados a análise foi dividida em quatro grupos: DII com intervenção, DII sem intervenção, controlos com intervenção, controlos sem intervenção.

5.2.1 Comparação dos dados antropométricos entre M1 e M3

Analisando os dados relativos aos parâmetros antropométricos verificou-se que no grupo de doentes sujeitos a intervenção, existiu uma redução significativa de todos os parâmetros: peso, IMC, perímetro abdominal e massa magra ($p=0,032$; $p=0,039$; $p=0,05$; $p=0,023$) à exceção da massa gorda que, embora tenha reduzido, não foi de forma significativa. O mesmo se verificou no grupo controlo sujeito à mesma intervenção. Também neste grupo verificou-se uma redução significativa no peso, no IMC, no perímetro abdominal e massa magra ($p=0,01$; $p=0,01$; $p=0,04$; $p=0,01$), com exceção da massa gorda que, embora tenha reduzido, não foi significativa. Em ambos os grupos, naqueles que não estiveram sujeitos à intervenção, não se verificaram diferenças significativas na composição corporal, com exceção para uma redução do perímetro abdominal no grupo controlo ($p=0,01$).

Tabela 7. Evolução dos dados antropométricos de M1 para M3

	Doentes com DII sem intervenção	Valor p*	Doentes com DII com intervenção	Valor p*	Controlos sem intervenção	Valor p*	Controlos com intervenção	Valor p*
	Média (± DP)		Média (± DP)		Média (± DP)		Média (± DP)	
Peso (Kg) ₁	82,31 (±8,06)	0,165	74,47 (±12,21)	0,032	75,71 (±12,04)	0,071	74,97 (±5,22)	0,001
Peso (Kg) ₃	81,61 (±7,61)		72,59 (±11,17)		74,52 (±11,60)		72,86 (±4,86)	
IMC ₁	26,88 (±2,54)	0,626	24,99 (±3,10)	0,039	26,28 (±2,63)	0,080	24,85 (±1,42)	0,001
IMC ₃	26,78 (±2,54)		24,35 (±2,78)		25,88 (±2,51)		24,14 (±1,29)	
Perímetro abdominal ₁	96,10 (±7,37)	0,102	87,0 (±11,94)	0,005	88,15 (±11,53)	0,01	88,77 (±6,22)	0,004
Perímetro abdominal ₃	95,10 (±6,70)		83,57 (±10,42)		85,46 (±11,15)		86,0 (±5,03)	
% Massa gorda ₁	26 (±7,95)	0,392	21,61 (±4,56)	0,456	26,15 (±6,18)	0,409	19,0 (±4,67)	0,216
% Massa gorda ₃	25,4 (±6,97)		21,14 (±5,74)		25,73 (±6,11)		18,22 (±4,43)	
Massa magra ₁	60,83 (±8,51)	0,840	58,25 (±9,35)	0,023	55,63 (±9,45)	0,213	60,69 (±3,59)	0,001
Massa magra ₃	60,92 (±8,14)		57,22 (±9,21)		55,25 (±9,73)		59,49 (±3,74)	

*Teste t para 2 amostras independentes

5.2.2 Comparação ingestão de macro e micronutrientes entre M1 e M3

Através da análise da ingestão alimentar entre o M1 e o M3, destaca-se que o grupo de doentes sujeitos à intervenção apresentou uma redução significativa do consumo de lípidos e uma redução, embora não significativa, do consumo de álcool. O grupo de controlo sujeito à intervenção apresentou uma redução significativa do consumo de álcool. Os restantes parâmetros podem ser consultados em maior detalhe na Tabela 8.

Tabela 8. Evolução da ingestão de macro e micronutrientes entre M1 e M3

	Doentes com DII sem intervenção	Valor p	Doentes com DII com intervenção	Valor p	Controlos sem intervenção	Valor p	Controlos com intervenção	Valor p
	Média (± DP)		Média (± DP)		Média (± DP)		Média (± DP)	
Energia								
(Kcal/dia) ₁	1866 (±548)	0,946**	1989 (±524)	0,183**	1883 (±553)	0,858**	2473 (±1003)	0,153**
(Kcal/dia) ₃	1851 (±430)		1855 (±546)		1836 (±509)		2213 (±686)	
Energia								
(Kcal/Kg p. corporal) ₁	23 (±6)	0,594*	28 (±9)	0,510*	26 (10)	0,600*	33 (±14)	0,116*
(Kcal/Kg p. corporal) ₃	23 (±5)		26 (±10)		25 (±9)		30 (±9)	
Proteínas								
g/dia ₁	86,79 (±31,98)	0,266**	100,14 (±30,53)	0,436**	106,42 (±30,01)	0,772**	121,31 (±38,42)	0,266**
g/dia ₃	101,55 (±28,45)		93,70 (±28,43)		105,64 (±29,93)		112,15 (±16,68)	
Proteínas								
g/Kg ₁	1,04 (±0,32)	0,213*	1,37 (±0,45)	0,638*	1,45 (±0,47)	0,650*	1,63 (±0,56)	0,311*
g/Kg ₃	1,24 (±0,32)		1,32 (±0,49)		1,45 (±0,54)		1,54 (±0,22)	
Lípidos (g/dia)₁	62,84 (±33,48)	0,657*	71,25 (±28,75)	0,048*	61,41 (±28,06)	0,807*	86,60 (±45,61)	0,196*
Lípidos (g/dia)₃	60,81 (±26,78)		55,45 (±30,71)		60,67 (±28,98)		72,77 (±43,04)	
Hidratos de carbono (g/dia)₁	230,60 (±84,94)	0,626**	223,70 (±73,47)	0,392**	201,08 (±66,35)	0,618**	256,40 (±122,08)	0,852**
Hidratos de carbono (g/dia)₃	218,63 (±49,06)		240,91 (±64,16)		200,93 (±59,24)		258,80 (±91,48)	
Álcool (g/dia)₁	3,60 (±6,64)	0,593*	6,31 (±15,74)	0,144*	11,24 (±14,76)	0,310*	24,84 (±26,34)	0,011*
Álcool (g/dia)₃	2,68 (±4,69)		0,42 (±1,47)		8,78 (±14,10)		4,43 (±8,51)	
Fibra (g/dia)₁	23,25 (±9,66)	0,693**	21,24 (±10,32)	0,011**	23,52 (±8,81)	0,689**	29,91 (±9,46)	0,881**
Fibra (g/dia)₃	22,17 (3,66)		30,10 (±12,85)		23,15 (±6,09)		30,70 (±12,33)	
Vitamina D (µg)₁	3,46 (±4,30)	0,248*	4,04 (±3,41)	0,683*	6,60 (±11,42)	0,701*	6,78 (±6,71)	0,382*
Vitamina D (µg)₃	4,67 (±4,80)		5,77 (±7,93)		7,29 (±14,13)		3,55 (±4,36)	
Vitamina B12 (µg)₁	3,27 (±2,21)	0,091*	3,88 (±1,91)	0,433*	9,29 (±20,07)	0,944*	4,45 (±2,06)	0,133*
Vitamina B12 (µg)₃	4,25 (2,33)		3,71 (±3,13)		3,38 (±1,31)		3,72 (±1,21)	
Ácido fólico (µg)₁	252,95 (±83,37)	0,594*	246,67 (±134,46)	0,551*	258,02 (±111,66)	0,345*	352,90 (±209,52)	0,133*
Ácido fólico (µg)₃	237,50 (77,28)		266,20 (±134,47)		271,26 (±81,26)		259,44 (±75,23)	
Cálcio (mg)₁	741,46 (±311,01)	0,042**	696,57 (±449,25)	0,093**	924,18 (±308,80)	0,250*	1013,87 (±404,66)	0,993**
Cálcio (mg)₃	893,09 (±327,65)		912,01 (±279,36)		1020,80 (±350,26)		1048,0 (±402,08)	
Ferro (mg)₁	10,52 (±3,24)	0,821**	10,76 (±4,08)	0,019**	11,46 (±4,41)	0,328**	14,86 (±5,73)	0,006**
Ferro (mg)₃	10,20 (±2,40)		9,02 (±3,70)		10,10 (±2,22)		11,69 (±5,82)	
Zinco (mg)₁	9,61 (±3,38)	0,215**	10,79 (±4,52)	0,280**	11,11 (±3,27)	0,168**	14,79 (±6,01)	0,544**
Zinco (mg)₃	11,45 (±3,81)		9,63 (4,48)		12,26 (±3,05)		14,40 (±3,47)	
Triptofano/60 (mg)₁	16,30 (±6,97)	0,226**	18,12 (7,78)	0,172**	20,12 (±6,33)	0,959**	23,0 (±7,46)	0,429**
Triptofano/60 (mg)₃	6,99 (±15,47)		15,47 (±5,89)		19,32 (±4,71)		22,02 (±3,27)	

*Teste de Wilcoxon; **Teste t para 2 amostras emparelhadas

5.2.3 Evolução dos parâmetros analíticos de M1 para M3

Quando comparados os parâmetros bioquímicos entre os diferentes momentos, destaca-se uma descida dos valores da PCR em todos os grupos que, embora não seja significativa, foi superior nos grupos que tiveram intervenção. Verificou-se também uma redução não significativa da calprotectina fecal em todos

os grupos. Quanto à zonulina, não se verificaram diferenças significativas entre momentos. Outros parâmetros estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Comparação dos parâmetros analíticos de M1 para M3

	Doentes com DII sem intervenção	Valor p	Doentes com DII com intervenção	Valor p	Controlos sem intervenção	Valor p	Controlos com intervenção	Valor p
	Média (± DP)		Média (± DP)		Média (± DP)		Média (± DP)	
Hemoglobina (g/L) ₁	14,95 (±1,09)	0,092**	14,71 (±1,43)	0,307**	14,51 (±1,03)	0,593**	15,30 (±1,07)	0,065*
Hemoglobina (g/L) ₃	14,61 (±1,0)		14,55 (±1,33)		14,46 (±1,03)		14,88 (±0,99)	
Hematócrito (L/L) ₁	0,432 (±0,03)	0,399*	0,433 (±0,04)	0,572*	0,426 (±0,03)	0,737*	0,443 (±0,01)	0,229*
Hematócrito (L/L) ₃	0,428 (±0,03)		0,429 (±0,04)		0,425 (±0,03)		0,436 (±0,02)	
Plaquetas (×10 ⁹ /L) ₁	200,27 (±34,91)	0,04*	212,36 (±42,49)	0,930*	206,85 (±49,59)	0,585*	199,69 (±29,17)	0,860*
Plaquetas (×10 ⁹ /L) ₃	187,09 (±31,08)		211,36 (±47,29)		208,92 (±51,26)		199,0 (±34,39)	
Leucócitos Totais (×10 ⁹ /L) ₁	5,92 (±1,99)	0,033**	6,64 (±2,65)	0,177**	5,76 (±1,58)	0,507**	5,40 (±0,72)	0,279*
Leucócitos Totais (×10 ⁹ /L) ₃	5,35 (±1,68)		5,80 (±1,29)		5,31 (±1,0)		5,22 (±0,91)	
VS (mm/h) ₁	13,20 (±10,44)	0,481**	10,14 (± 8,88)	0,285**	11,21 (±8,93)	0,844**	5,93 (±3,38)	1,0**
VS (mm/h) ₃	10,45 (9,10)		12,50 (±11,51)		11,08 (±8,03)		5,92 (±2,18)	
Ferro (µg/dL) ₁	106 (±35,80)	0,349*	95,14 (±33,84)	0,131*	111,62 (±28,53)	0,909*	103,08 (±32,98)	0,382*
Ferro (µg/dL) ₃	98,91 (±33,30)		113,29 (±39,80)		110,38 (±27,58)		96,15 (±25,83)	
TRF (mg/dL) ₁	250,64 (±50,89)	0,203*	240,14 (±36,30)	0,674*	261,08 (±34,23)	0,883*	251,31 (±28,02)	0,416*
TRF (mg/dL) ₃	258,36 (±54,63)		242,50 (±33,93)		260,0 (±40,24)		236,97 (±69,74)	
Ferritina (ng/mL) ₁	152 (±145,0)	0,721**	148,14 (±171,58)	0,900**	187,29 (±181,15)	0,463**	262 (±151,56)	0,279*
Ferritina (ng/mL) ₃	143,27 (±114,11)		149,93 (±166,54)		201,38 (±185,03)		264,85 (±146,86)	
Ácido fólico (ng/mL) ₁	8,47 (±5,10)	0,838**	6,51 (±3,36)	0,754**	8,19 (±4,15)	0,529**	6,79 (±2,33)	0,039*
Ácido fólico (ng/mL) ₃	9,58 (±4,91)		8,09 (±4,82)		6,78 (2,60)		6,02 (±1,79)	
Vitamina B12 (pg/mL) ₁	489,91 (±123,71)	0,010*	458,57 (±115,82)	0,987*	487,0 (±160,58)	0,023*	500 (±133,97)	0,125*
Vitamina B12 (pg/mL) ₃	410,27 (±115,76)		462,0 (±122,72)		440,31 (±142,13)		463,54 (±123,87)	
PCR (mg/L) ₁	3,17 (±2,60)	0,328**	5,64 (±13,74)	0,142**	1,59 (±1,33)	0,789**	1,75 (±4,59)	0,528*
PCR (mg/L) ₃	2,61 (±3,03)		1,76 (±2,14)		1,42 (±1,31)		0,62 (±0,74)	
Vitamina D (ng/mL) ₁	19,38 (±10,51)	0,004*	22,99 (±7,95)	0,000*	27,22 (±5,60)	0,000*	23,28 (±6,43)	0,002*
Vitamina D (ng/mL) ₃	29,71 (±10,78)		33,25 (±8,77)		35,69 (±9,65)		29,70 (±6,49)	
Cálcio Total (mg/dL) ₁	9,66 (±0,31)	0,607**	9,64 (±0,46)	0,530**	9,66 (±0,44)	0,671**	9,59 (±0,34)	0,339*
Cálcio Total (mg/dL) ₃	9,63 (±0,38)		9,60 (±0,54)		9,62 (±0,40)		9,59 (±0,24)	
Calprotectina fecal (µg/g) ₁	438,55 (±462,31)	0,075**	470 (±954,49)	0,470**	24,50 (±26,19)	0,456**	32,86 (±60,83)	0,071*
Calprotectina fecal (µg/g) ₃	61,55 (±49,50)		316 (±764,54)		18,62 (±37,99)		28,85 (±31,86)	
Zinco (µg/dl) ₁	92,55 (±13,68)	0,325*	90,21 (±18,69)	0,510*	95,15 (±16,23)	0,523*	101,23 (±15,72)	0,148*
Zinco (µg/dl) ₃	86,55 (±12,08)		86,50 (±19,38)		92,62 (±13,67)		93,85 (±11,89)	
Zonulina (ng/mL×20) ₁	61,00 (±18,50)	0,265*	41,24 (±10,46)	0,987*	44,41 (±9,34)	0,435*	41,72 (±10,62)	0,515*
Zonulina (ng/mL×20) ₃	53,92 (±17,57)		41,29 (±6,08)		48,85 (±7,93)		43,77 (±5,70)	

*Teste t para 2 amostras emparelhadas; **Teste de wilcoxon

5.2.4 Evolução da sintomatologia gastrointestinal de M1 para M3

Relativamente à evolução da sintomatologia gastrointestinal, embora não se tenham verificado alterações significativas do M1 para o M3 (P>0,05), houve uma redução da prevalência vários sintomas gastrointestinais (Tabela 10.).

Tabela 10. Alterações da sintomatologia gastrointestinal entre M1 e M3

	DII sem intervenção M3 (%)	Evolução (%M3 - %M1)	DII com intervenção M3 (%)	Evolução (%M3 - %M1)	Controlos sem intervenção M3 (%)	Evolução (%M3 - %M1)	Controlos com intervenção M3 (%)	Evolução (%M3 - %M1)
Dor abdominal	54	-19	36	-21	23	+9	23	+9
Distensão abdominal	91	0	64	+21	54	+18	23	+2
Obstipação	45	+18	36	+29	23	-6	15	-14
Diarreia	45	-19	57	0	15	-6	15	-6
Flatulência	82	-9	71	0	92	+21	77	-2
Azia/ardor	45	-9	21	-15	8	-21	0	-7

*Teste de wilcoxon

5.2.5 Evolução da farmacoterapia e atividade da doença entre M1 e M3

Dos 25 participantes com DII, apenas um não fazia qualquer medicação no momento inicial mas no momento final já todos estavam a cumprir a terapêutica. A maioria dos participantes fazia 5-ASA (5-ácido aminosalicílico). Apenas um participante (DC) aumentou a dose da sua medicação durante o estudo (aumentou azatioprina) e 6 reduziram (4 CU e 2 DC, um suspendeu corticoterapia e os restantes 5 reduziram a dose de 5-ASA).

A maioria dos indivíduos estava em remissão, apenas três (CU) apresentavam uma atividade ligeira que mantiveram até ao fim do estudo e um indivíduo (CU), que no início tinha a sua doença em remissão passou a uma atividade ligeira (Tabela 11.).

Tabela 11. Farmacoterapia e atividade da doença nos indivíduos com DII

DII		DC (N=13) N (%)		CU (N=12) N (%)	
		M1	M3	M1	M3
Farmacoterapia	Sem medicação	1 (7,7)	0	0	0
	5-ASA	4 (30,8)	4 (30,8)	6 (50)	6 (50)
	Corticosteroides	2 (15,4)	2 (15,4)	1	0
	Biológica (TNF- α)	1 (7,7)	1 (7,7)	0	0
	5-ASA + Imunossuppressores	2 (15,4)	3 (23,1)	2 (16,7)	2 (16,7)
	5-ASA + Corticosteroides	0	0	1 (8,3)	1 (8,3)
	5-ASA + Biológica (TNF- α)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (8,3)	1 (8,3)

	5-ASA + Imunossuppressores + Corticosteroides	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (8,3)	1 (8,3)
	5-ASA + Imunossuppressores + Biológica (TNF- α)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (8,3)	1 (8,3)
Atividade doença	Remissão	13 (100)	13 (100)	9 (75)	8 (66,7)
	Ligeira	0	0	3 (25)	3 (25)
	Moderada	0	0	0	1 (8,3)

5.3 Relação entre os valores de zonulina sérica e variáveis clínicas

Ao nível da sintomatologia gastrointestinal, quando se analisou a amostra total verificou-se que, no momento inicial, houve uma correlação significativa entre os valores de zonulina sérica e distensão abdominal ($r=0,282$; $p=0,04$).

No momento 1 quando analisada também toda a amostra, verificou-se uma correlação positiva entre a zonulina e os marcadores inflamatórios PCR e calprotectina ($r= 0,375$ $p=0,006$; $r= 0,343$ $P=0,004$) (*spearman*), bem como uma correlação positiva entre o IMC ($r=0,346$, $p= 0,01$), o perímetro abdominal ($r=0,272$ $p= 0,049$) e a zonulina. No entanto, analisando apenas os indivíduos com DII, esta correlação já não se verifica.

Encontrou-se uma tendência, embora não significativa, para que os indivíduos com DII a cumprir medicação imunossupressora apresentassem valores de zonulina mais reduzidos ($48,7 \pm 21,30$ vs $50,91 \pm 14,36$) ($p=0,61$).

Verificaram-se também valores de zonulina superiores nos indivíduos em que a extensão da doença, no caso da DC, atinge apenas o cólon e, no caso da CU, atinge o comprimento total do cólon (Tabela 12.) ($p> 0,05$).

Tabela 12. Extensão das doenças e valores de zonulina em M1

Extensão da doença	Média zonulina M1 (ng/mL \times 20) (\pm DP)
Íleo terminal (DC)	46,54 (\pm 20,86)
Cólon (DC)	54,40 (\pm11,29)
Ileocólico	51,63 (\pm 25,69)
Proctite	47,10 (\pm 4,08)
Colite esquerda	41,85 (\pm 0,07)
Pancólite	52,37 (\pm21,48)

ANOVA teste $p>0.05$

Não se verificou nenhuma associação significativa entre os valores da zonulina com anos de doença, atividade da doença, nem com o cumprimento do plano alimentar nos indivíduos com DII.

5.4 Adesão e satisfação do plano alimentar

Dos 27 indivíduos que pertenceram aos grupos de intervenção (grupo Controlo com Intervenção e grupo Casos com Intervenção), apenas 59,2% (9 participantes casos e 7 controlos) cumpriram mais de 50% do plano, 7,4% (0 casos e 2 controlos) cumpriram mais de 90% e apenas 3,7% (0 casos e 1 controlo) cumpriram a 100% as indicações do plano alimentar.

Numa escala de 1 a 10, dos 27 participantes com intervenção, a maioria (85,2%: 13 casos e 10 controlos) referiu uma satisfação igual ou superior a 8.

6. Discussão

Os resultados deste estudo exploratório revelam que esta amostra de doentes com DII apresentou uma tendência para valores de IMC superiores aos da população controlo. Também, tal como seria esperado, e já verificado anteriormente noutros estudos (Bergeron, Bouin, D'Aoust, Lemoyne, & Presse, 2018b; Sabino et al., 2019; Sousa Guerreiro et al., 2007), destacaram-se as diferenças entre grupos no que diz respeito às restrições alimentares, bem como na ingestão e hábitos alimentares. Mantém-se o padrão já descrito, onde se verifica uma maior restrição alimentar nos indivíduos com DII, bem como, uma ingestão significativamente inferior de proteína, álcool, cálcio, zinco e triptofano. Os parâmetros inflamatórios que se previam mais elevados nos indivíduos com DII confirmaram-se, sendo estes significativamente superiores quando comparados com os indivíduos sem DII, bem como a sintomatologia gastrointestinal. No que respeita ao impacto da intervenção nutricional realizada, no final do estudo, após a implementação do plano alimentar e considerando o grupo de indivíduos com DII sujeitos a intervenção, verificaram-se diferenças significativas no que diz respeito aos dados antropométricos, nomeadamente peso, verificando-se uma redução do mesmo. Destacou-se ainda uma redução, que é benéfica, de consumo de álcool e lípidos no mesmo grupo.

Relativamente às vitaminas e aos minerais que foram incrementados nos planos alimentares dos grupos de intervenção e doseados a nível sérico, nomeadamente a vitamina D e o zinco, apenas se verificou um aumento significativo da vitamina D.

A satisfação relativamente ao plano alimentar foi bastante elevada em ambos os grupos de intervenção, principalmente no grupo dos indivíduos com DII mas o cumprimento das indicações ficou aquém do desejado uma vez que nenhum indivíduo com DII demonstrou um cumprimento superior a 90%. Poder-se-á questionar se esse não terá sido um fator chave para que, quando se avaliou a ingestão alimentar no momento final, não se tenha verificado um aumento do consumo dos compostos alimentares incrementados nos planos alimentares de intervenção, assim como, ao nível dos parâmetros analíticos, não tenham existido diferenças significativas, nomeadamente nos parâmetros inflamatórios e valores de zonulina nos indivíduos com DII sujeitos a intervenção. Ainda assim, houve um aumento significativo nos valores doseados da vitamina D, certamente relacionada com o início da suplementação.

Este aumento não foi suficiente para promover uma redução da PI/valores séricos da zonulina através de fatores nutricionais como demonstrado por Du *et al*, De Santis *et al*, Kong *et al* e Uranga e Abalo (De Santis et al., 2015a; Du et al., 2015; Kong et al., 2018; Uranga & Abalo, 2016).

Apesar da adesão aos planos alimentares nem sempre ser adequada, como já referido anteriormente, o grau de satisfação dos indivíduos com DII foi elevado e, apesar de não existirem valores estatísticos que comprovem (apenas ao nível do grau de satisfação), a maioria dos indivíduos referiu em consulta uma melhoria física, sentindo-se com mais energia e bem-estar geral, o que se associa a algumas alterações menos específicas que os planos alimentares também incluíram, como o polifracionamento das refeições, o aporte calórico-proteico ajustado às necessidades de cada indivíduo, bem como, ao facto de lhes ter sido possível esclarecerem dúvidas relativamente à alimentação e de lhes terem sido fornecidas orientações dietéticas e nutricionais personalizadas.

Não se verificou o descrito na literatura (Caviglia et al., 2018b; Malíčková et al., 2017) relativamente aos valores da zonulina, não se tendo verificado *a priori* diferenças significativas entre doentes com DII e controlos, ou seja, não se verificou que os indivíduos com DII tenham uma PI superior aos controlos, o que não vai ao encontro de vários estudos publicados (Chang et al., 2017; Gerova, Stoynov, Katsarov, & Svinarov, 2011; HOLLANDER, 1986; Sturgeon & Fasano, 2016; Ukabam, Clamp, & Cooper, 1983; Vancamelbeke & Vermeire, 2018; Wyatt, Vogelsang, Hübl, Waldhoer, & Lochs, 1993).

Ao contrário de Caviglia *et al*, não se verificou correlação entre a concentração de zonulina sérica e a presença e duração da doença. De igual modo, nos doentes com DII, não se verificou correlação entre a concentração de zonulina sérica e outros valores como o IMC, o PCR, a calprotectina fecal, a atividade da doença e o cumprimento do plano alimentar. Verificou-se apenas uma correlação positiva, em todos os indivíduos no momento inicial, entre PCR, calprotectina fecal, IMC, perímetro abdominal, distensão abdominal e os valores de zonulina sérica. Esta correlação entre a distensão abdominal e a zonulina não foi referida nos artigos encontrados sobre esta temática.

Neste estudo, tal como em outros (Caviglia et al., 2018b; Malíčková et al., 2017; Mokkala et al., 2017b; Sapone et al., 2006b), utilizou-se a zonulina como marcador da PI por ser um marcador que condiciona pouco a participação dos indivíduos. Apenas implica uma colheita de soro, ao contrário do teste de PI através do doseamento de açúcares na urina que necessita de cerca de 5 a 6 horas para a recolha da urina (Andre et al., 1988; Humphreys, 2012; Johnston et al., 2000; Mishra & Makharia, 2012; van Wijck et al., 2013). Na literatura encontrada, são escassos os autores que, ao relacionarem determinados compostos alimentares com alterações na PI, indicam as doses necessárias para que estes sejam eficazes. Dos poucos autores que indicam as doses utilizadas, na maioria das publicações, estas são diferentes. Um dos compostos que é frequentemente quantificado é a curcumina, onde se verifica ainda falta de consenso relativamente à dose ideal (Hanai et al., 2006; Parian et al., 2018a). Neste estudo, utilizou-se uma dose de 2g por dia, tal como Hanai *et al* que associou

esta dose de curcumina juntamente com 5-ASA a uma maior eficácia na manutenção da remissão da CU do que o placebo juntamente com 5-ASA.

É interessante a relação que se verificou, também já verificada por Buning *et al*, entre o tipo de terapêutica e os valores de zonulina sérica. Os indivíduos sujeitos a terapêutica imunossupressora, apresentaram valores de zonulina sérica inferiores aos indivíduos que não cumpriam terapêutica imunossupressora, embora seja uma diferença não significativa. Da mesma forma, verificou-se uma possível influência, embora também não significativa, da extensão da doença nos valores séricos de zonulina. Nos doentes em que a DC atinge o cólon e a CU atinge o comprimento total do cólon, os valores de zonulina são superiores. Buning *et al* verificaram o mesmo mas apenas relativamente aos indivíduos com CU (Büning et al., 2012).

A influência da atividade da doença na PI deve ser mais estudada e aprofundada. Wegh *et al* mostraram que indivíduos com CU em remissão clínica não apresentavam a PI aumentada (Wegh et al., 2019). Em contrapartida, neste estudo, tal como Calviglia *et al*, não se verificou correlação entre a concentração de zonulina sérica e a atividade da doença. Outros autores defendem que as alterações das TJP e da PI em doentes com DII mantêm-se, mesmo na ausência de inflamação/durante a fase de remissão. Defendem ainda que, familiares de primeiro grau de indivíduos com DII assintomáticos apresentam aumentos significativos da PI, alegando que as alterações que ocorrem na barreira intestinal são genéticas, sendo assim constantes, independentemente da atividade da doença (Büning et al., 2012; König et al., 2016b; Mourad, Barada, & Saade, 2016; Peeters et al., 1994; Teshima et al., 2017; Wei et al., 2017).

A zonulina sérica tem vindo a ser questionada por alguns autores relativamente à sua sensibilidade para avaliação da PI. Ajamian *et al*, defendem que os testes atualmente comercializados (ensaio com imunoenzima), não têm sensibilidade suficiente para diferenciar a zonulina de outras proteínas (Ajamian, Steer, Rosella, & Gibson, 2019). Também Ohlsson *et al*, defendem que, por existirem mais de 50 proteínas envolvidas na regulação das TJP e da PI, deve-se ponderar a utilização da zonulina como um marcador isolado da PI, pelo que contrariam Mokkala *et al* e Sapone *et al* que defendem a existência de uma correlação direta entre o teste que doseia os açúcares manitol e lactulose na urina com a concentração sérica de zonulina (Mokkala et al., 2017b; Sapone et al., 2006b). No mesmo estudo, Ohlsson *et al*, sugerem ainda que os níveis séricos de zonulina estão mais dependentes de condições metabólicas, nomeadamente obesidade, do que patologias gastrointestinais (Ohlsson, Orho-Melander, & Nilsson, 2017). Algo que também foi observado neste estudo, verificando-se uma relação entre níveis mais elevados de zonulina e IMC e perímetro abdominal superiores. Ainda relativamente à utilização da zonulina como marcador da PI, é importante verificar se existem variações na sua zona de atuação ao nível do TGI, pois embora se saiba

que tem uma maior ligação no jejuno e íleo terminal, não existe coerência relativamente à sua ligação no restante TGI. Meerveld defende que a zonulina só deve ser utilizada como marcador da PI para indivíduos em que a sua doença afeta o intestino delgado (Greenwood-Van Meerveld, 2012) mas outros estudos, já referidos neste trabalho, não têm este aspeto em consideração (Caviglia et al., 2018b; Wegh et al., 2019).

Não se podem desvalorizar as limitações presentes neste estudo. Embora se saiba que o *turnover* do epitélio intestinal, dependendo do tipo de células, tem uma duração de 5 a 20 dias, (Allaire et al., 2018), assume-se, para além da amostra reduzida, que a curta duração foi uma das principais limitações deste estudo e que pode ter dificultado a obtenção de resultados e reduzido o poder estatístico dos mesmos. Por outro lado, apesar da amostra reduzida, foi muito importante a existência de 4 braços de intervenção que permitisse a realização da mesma intervenção no grupo que contemplava pessoas sem DII e no grupo que contemplava pessoas com DII, sendo este um ponto forte do estudo e que permitiu aumentar a robustez do mesmo.

Importa ainda referir a impossibilidade, devido ao número reduzido da amostra, de separar os participantes por tipo de DII (CU/DC) e por grupo de fármacos que cada indivíduo cumpria, foi também um fator limitante.

Realça-se também que determinados componentes alimentares que contemplavam os planos alimentares dos grupos de intervenção, não puderam ser quantificados na avaliação da ingestão alimentar, nomeadamente a curcumina, as beta-glucanas, a glutamina, os polifenóis e os aditivos alimentares. Ainda relativamente à avaliação da ingestão alimentar, o método de avaliação utilizado, o *Recall* de 24 horas, embora seja o método que é aplicado mais facilmente na prática clínica devido aos tempos reduzidos de consulta, tende a subestimar a ingestão alimentar pelo que os resultados têm que ser analisados com alguma cautela.

De forma a melhorar futuros estudos, deverá ter-se em conta a necessidade de garantir o cumprimento dos planos alimentares instituídos, assim como, definir a dose de cada alimento/nutriente a incluir nos planos alimentares, nomeadamente da curcumina. Será também importante, nos estudos futuros com amostras maiores, utilizar e comparar várias doses diferentes (e superiores) de curcumina.

São necessários mais estudos sobre a PI nestas patologias, não exclusivamente ao nível da terapêutica nutricional mas também ao nível de métodos de diagnóstico e da terapêutica medicamentosa, nomeadamente a utilização da PI como um marcador de apoio ao diagnóstico das DII e/ou inclusão de determinados fármacos direcionados para a redução da PI (ex.: larazoite).

7. Conclusão e reflexões futuras

Em conclusão, pode-se referir que o benefício da inclusão e exclusão a curto prazo de determinados componentes alimentares que podem causar alterações ao nível da PI em indivíduos com DII neste estudo foi inconclusivo, pelo que se mantém incerto se os indivíduos com DII poderão beneficiar deste tipo de terapêutica nutricional. Não se verificaram diferenças significativas ao nível da PI, dos parâmetros inflamatórios nem da sintomatologia gastrointestinal.

Embora o grau de satisfação de cada indivíduo relativamente ao plano alimentar tenha sido elevado, a adesão dos indivíduos ao plano alimentar instituído foi inferior à desejada, podendo ter originado resultados inconclusivos.

É necessário confirmar e aprofundar melhor a fiabilidade da zonulina como marcador da PI para que outros estudos nesta área possam ser desenvolvidos com mais confiança e maior rigor.

As inúmeras restrições alimentares descritas nesta população realçam a importância e necessidade de haver, para além de uma abordagem multidisciplinar, um acompanhamento nutricional personalizado feito por um nutricionista com registo profissional, com conhecimentos na área e que se baseie na evidência científica. De igual modo, é essencial permitir que os doentes com DII esclareçam as suas dúvidas relativamente à alimentação, assim como, fornecer orientações dietéticas e nutricionais personalizadas.

São necessários mais estudos, com amostras maiores e em ambientes mais controlados para que se avalie o interesse em recomendar determinadas alterações na alimentação destes indivíduos, utilizando testes *gold standard* para medir a PI, e que permitam avaliar também as alterações ao nível da microbiota. Embora este estudo tenha sido inconclusivo, a fundamentação científica para os benefícios de determinados alimentos ao nível da mucosa intestinal tem vindo a aumentar a sua robustez, assim como a associação entre o aumento da PI e as DII, pelo que a continuação e desenvolvimento de mais estudos nesta área são de extrema importância.

8. Referências bibliográficas

- Ajamian, M., Steer, D., Rosella, G., & Gibson, P. R. (2019). Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. *PLOS ONE*, *14*(1), e0210728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210728>
- Allaire, J. M., Crowley, S. M., Law, H. T., Chang, S.-Y., Ko, H.-J., & Vallance, B. A. (2018). The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. *Trends in Immunology*, *39*(9), 677–696. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.002>
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Publishing Group*, *12*(4), 205–217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
- Andre, F., Andre, C., Emery, Y., Forichon, J., Descos, L., & Minaire, Y. (1988). Assessment of the lactulose-mannitol test in Crohn's disease. *Gut*, *29*(4), 511–515. <https://doi.org/10.1136/gut.29.4.511>
- Archivio, M. D., Filesi, C., Vari, R., & Scazzocchio, B. (2010). Bioavailability of the Polyphenols: Status and Controversies. *International Journal of Molecular SciencesMolecular Sciences*, 1321–1342. <https://doi.org/10.3390/ijms11041321>
- Bergeron, F., Bouin, M., D'Aoust, L., Lemoyne, M., & Presse, N. (2018a). Food avoidance in patients with inflammatory bowel disease: What, when and who? *Clinical Nutrition*, *37*(3), 884–889. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.010>
- Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J.-D., Serino, M., ... Wells, J. M. (2014). Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*, *14*(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>
- Brown, A. C., Rampertab, S. D., & Mullin, G. E. (2011). Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *5*(3), 411–425. <https://doi.org/10.1586/egh.11.29>
- Büning, C., Geissler, N., Prager, M., Sturm, A., Baumgart, D. C., Büttner, J., ... Lochs, H. (2012). Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis: Rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease? *Inflammatory Bowel Diseases*, *18*(10), 1932–1939. <https://doi.org/10.1002/ibd.22909>

- Cardona, F., Andrés-lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J., & Queipo-ortuño, M. I. (2013). Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(8), 1415–1422. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.05.001>
- Caviglia, G. P., Dughera, F., Ribaldone, D. G., Rosso, C., Abate, M. L., Pellicano, R., ... Astegiano, M. (2018a). Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: A pilot study. *Minerva Medica*, 110(2), 95–100. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05787-7>
- Cells, T. C.-, Finamore, A., Massimi, M., Devirgiliis, L. C., & Mengheri, E. (2008). Zinc Deficiency Induces Membrane Barrier Damage and Increases Neutrophil Transmigration in Caco-2 Cells. *The Journal of Nutrition*, (March). <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1664>
- Chang, J., Leong, R. W., Wasinger, V. C., Ip, M., Yang, M., & Phan, T. G. (2017). Impaired Intestinal Permeability Contributes to Ongoing Bowel Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Mucosal Healing. *Gastroenterology*, 153(3), 723-731.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.056>
- De Santis, S., Cavalcanti, E., Mastronardi, M., Jirillo, E., & Chieppa, M. (2015a). Nutritional keys for intestinal barrier modulation. *Frontiers in Immunology*, 6(DEC). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00612>
- Du, J., Chen, Y., Shi, Y., Liu, T., Cao, Y., Tang, Y., ... Li, Y. C. (2015). 1,25-Dihydroxyvitamin D Protects Intestinal Epithelial Barrier by Regulating the Myosin Light Chain Kinase Signaling Pathway. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(11), 2495–2506. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000526>
- Erman Esnafoglu, MD, Selma Cırık, PhD, Sema Nur Ayyıldız, MD, Abdullah Erdil, MD, Emine Yurdakul Ertürk, M., & Abdullah Dağlı, MD, and Tefvik Noyan, M. (2017). Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *The Journal of Pediatrics*, 188, 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.004>
- Fasano, A. (2012a). Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(10), 1096–1100. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.012>
- Fasano, A. (2012b). Leaky Gut and Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*,

42(1), 71–78. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8291-x>

Fasano, A. (2012c). Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258(1), 25–33. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x>

Galligan, J. J. (2018). Beneficial actions of microbiota-derived tryptophan metabolites. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(2), e13283. <https://doi.org/10.1111/nmo.13283>

Gerova, V. A., Stoynov, S. G., Katsarov, D. S., & Svinarov, D. A. (2011). Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test. *World Journal of Gastroenterology*, 17(17), 2211–2215. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i17.2211>

Greenwood-Van Meerveld, B. (2012). Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease: Review Article. *Neurogastroenterology & Motility*, 24(9), 889–889. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01976.x>

Hallert, C., Björck, I., Nyman, M., Pousette, A., Grännö, C., & Svensson, H. (2003). Increasing Fecal Butyrate in Ulcerative Colitis Patients by Diet : Controlled Pilot Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 9(2), 116–121. <https://doi.org/10.1097/00054725-200303000-00005>

Hanai, H., Iida, T., Takeuchi, K., Watanabe, F., Maruyama, Y., Andoh, A., ... Koide, Y. (2006). Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(12), 1502–1506. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.008>

Harrison, O. J., & Maloy, K. J. (2011). Innate Immune Activation in Intestinal Homeostasis. *Journal of Innate Immunity*, 3, 585–593. <https://doi.org/10.1159/000330913>

Hatoum, O. A., & Binion, D. G. (1982). Inflammatory Bowel Disease. In W. C. Aird (Ed.), *Endothelial Biomedicine* (Vol. 5, pp. 1248–1254). Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511546198.136>

Herfarth, H., & Rogler, G. (2005). Inflammatory Bowel Disease. *Endoscopy*, 37(1), 42–47. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826083>

HOLLANDER, D. (1986). Increased Intestinal Permeability in Patients with Crohn's Disease and Their Relatives. *Annals of Internal Medicine*, 105(6), 883. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-6-883>

- Humphreys, C. (2012). Intestinal Permeability Assessment. In *Textbook of Natural Medicine* (pp. 169–178). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2333-5.00020-1>
- Johnston, S. D., Smye, M., Watson, R. G. P., McMillan, S. A., Trimble, E. R., & Love, A. H. G. (2000). Lactulose-Mannitol Intestinal Permeability Test: A Useful Screening Test for Adult Coeliac Disease. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*, 37(4), 512–519. <https://doi.org/10.1177/000456320003700413>
- Kohatsu, W., & Karpowicz, S. (2018). Antiinflammatory Diet. In *Integrative Medicine* (Fourth Ed, pp. 869-877.e4). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00088-8>
- Kong, J., Zhang, Z., Musch, M. W., Ning, G., Sun, J., Hart, J., ... Li, Y. C. (2018). Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 60637, 208–216. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00398.2007>.
- König, J., Wells, J., Cani, P. D., García-Ródenas, C. L., MacDonald, T., Mercenier, A., ... Brummer, R.-J. (2016a). Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7(10), e196–e196. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.54>
- Leech, B., Schloss, J., & Steel, A. (2019). Association between increased intestinal permeability and disease: A systematic review. *Advances in Integrative Medicine*, 6(1), 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2018.08.003>
- Levine, A., Sigall Boneh, R., & Wine, E. (2018). Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*, 67(9), 1726–1738. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315866>
- Limketkai, B. N., Wolf, A., & Parian, A. M. (2018). Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.09.007>
- Liu, W., Mi, S., Ruan, Z., Li, J., Shu, X., Yao, K., ... Deng, Z. (2017). Dietary Tryptophan Enhanced the Expression of Tight Junction Protein ZO-1 in Intestine. *Journal of Food Science*, 82, 562–567. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13603>
- Mackie, A., Rigby, N., Harvey, P., Bajka, B., Lane, C., & Nr, N. (2016). Increasing dietary oat fibre decreases the permeability of intestinal mucus. *Journal of Functional Foods*, 26, 418–427.

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.08.018>

Malíčková, K., Francová, I., Lukáš, M., Kolář, M., Králíková, E., Bortlík, M., ... Zima, T. (2017). Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Practical Laboratory Medicine*, 9(May), 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2017.09.001>

Michielan, A., & Incà, R. D. (2015). Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease : Pathogenesis , Clinical Evaluation , and Therapy of Leaky Gut. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>

Mishra, A., & Makharia, G. K. (2012). Techniques of functional and motility test: How to perform and interpret intestinal permeability. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 18(4), 443–447. <https://doi.org/10.5056/jnm.2012.18.4.443>

Miyoshi, Y., Tanabe, S., & Suzuki, X. T. (2018). Cellular zinc is required for intestinal epithelial barrier maintenance via the regulation of claudin-3 and occludin expression. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 105–116. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00405.2015>

Mokkala, K., Pellonperä, O., Röytiö, H., Pussinen, P., Rönnemaa, T., & Laitinen, K. (2017a). Increased intestinal permeability, measured by serum zonulin, is associated with metabolic risk markers in overweight pregnant women. *Metabolism Clinical and Experimental*, 9, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.015>

Mourad, F. H., Barada, K. A., & Saade, N. E. (2016). Impairment of Small Intestinal Function in Ulcerative Colitis: Role of Enteric Innervation. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(3), jjw162. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw162>

Ng, Siew C, Shi, Hai Yun, Hamidi, Nima, Underwood, Fox E, Tang, Whitney, Benchimol, Eric I, Panaccione, Remo, Ghosh, S., Wu, Justin C Y, Chan, F. K. L., & Sung, Joseph J Y, Kaplan, G. G. (n.d.). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century : a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1–10.

<https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>

Ohlsson, B., Orho-Melander, M., & Nilsson, P. (2017). Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 582.

<https://doi.org/10.3390/ijms18030582>

Olendzki, B. C., Silverstein, T. D., Persuitt, G. M., Ma, Y., Baldwin, K. R., & Cave, D. (2014). An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease : a case series report, 1–7.

Parian, A. M., Mullin, G. E., Langhorst, J., & Brown, A. C. (2018a). Inflammatory Bowel Disease. In *Integrative Medicine* (Fourth Edi, Vol. 347, pp. 501-516.e8). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00050-5>

Peeters, M., Ghoo, Y., Maes, B., Hiele, M., Geboes, K., Vantrappen, G., & Rutgeerts, P. (1994). Increased permeability of macroscopically normal small bowel in Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 39(10), 2170–2176. <https://doi.org/10.1007/BF02090367>

Peng, X., Yan, H., You, Z., Wang, P., & Wang, S. (2004). Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns*, 30, 135–139. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2003.09.032>

Phenol-Explorer. (n.d.). Retrieved November 16, 2019, from <http://phenol-explorer.eu>

Ramos, G. P., & Papadakis, K. A. (2019). Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(1), 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>

Rana Al-Sadi, Michel Boivin, and T. M. (2009). Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier, 2765–2778. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724223/pdf/nihms267589.pdf>

Reddavid, R., Rotolo, O., Caruso, M. G., Stasi, E., Notarnicola, M., Miraglia, C., ... Leandro, G. (2018). The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomedica*, 89(2), 60–75. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7952>

Sabino, J., Lewis, J. D., & Colombel, J.-F. (2019). Treating Inflammatory Bowel Disease With Diet: A Taste Test. *Gastroenterology*, 157(2), 295–297. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.027>

- Sapone, A., Magistris, L. De, Pietzak, M., Clemente, M. G., Tripathi, A., Cucca, F., ... Fasano, A. (2006a). Zonulin Upregulation Is Associated With Increased Gut Permeability in Subjects With Type 1 Diabetes and Their Relatives. *DIABETES*, 55(May), 1443–1449. <https://doi.org/10.2337/db05-1593>
- Singh, P., Silvester, J., Chen, X., Xu, H., Sawhney, V., Rangan, V., ... Lembo, A. (2019). Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterology Journal*, Vol. 7(5), 709–715. <https://doi.org/10.1177/2050640619826419>
- Sousa Guerreiro, C., Cravo, M., Costa, A. R., Miranda, A., Tavares, L., Moura-Santos, P., ... Nobre Leitão, C. (2007). A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(11), 2551–2556. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01439.x>
- Sturgeon, C., & Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 4(4), e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
- Suzuki, T., & Hara, H. (2009). Quercetin Enhances Intestinal Barrier Function through the Assembly of Zonula Occludens-2 , Occludin , and Claudin-1 and the Expression of Claudin-4 in Caco-2 Cells 1. *The Journal of NuNutrition and DiseaseNutrition and Disease*, 965–974. <https://doi.org/10.3945/jn.108.100867>
- TABELA DA COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. (n.d.). Retrieved from <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/AlimentNutricao/AplicacoesOnline/TabelaAlimentos/Paginas/TabelaAlimentos.aspx>
- Teshima, C. W., Goodman, K. J., El-Kalla, M., Turk, S., El-Matary, W., Valcheva, R., ... Dieleman, L. A. (2017). Increased Intestinal Permeability in Relatives of Patients With Crohn's Disease Is Not Associated With Small Bowel Ulcerations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(9), 1413-1418.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.028>
- Ukabam, S. O., Clamp, J. R., & Cooper, B. T. (1983). Abnormal Small Intestinal Permeability to Sugars in Patients with Crohn's Disease of the Terminal Ileum and Colon. *Digestion*, 27(2), 70–74. <https://doi.org/10.1159/000198932>
- Uranga, A., & Abalo, R. (2016). Food , nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory

bowel disease. *Pharmacological Reports*, 68, 816–826.

<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.05.002>

van Wijck, K., Verlinden, T. J. M., van Eijk, H. M. H., Dekker, J., Buurman, W. A., Dejong, C. H. C., & Lenaerts, K. (2013). Novel multi-sugar assay for site-specific gastrointestinal permeability analysis: A randomized controlled crossover trial. *Clinical Nutrition*, 32(2), 245–251.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.014>

Vancamelbeke, M., & Vermeire, S. (2018). The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 11(9), 821–834.

<https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>

Wegh, C. A. M., de Roos, N. M., Hovenier, R., Meijerink, J., Besseling-van der Vaart, I., van Hemert, S., & Witteman, B. J. M. (2019). Intestinal Permeability Measured by Urinary Sucrose Excretion Correlates with Serum Zonulin and Faecal Calprotectin Concentrations in UC Patients in Remission. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2019, 1–10.

<https://doi.org/10.1155/2019/2472754>

Wei, S.-C., Yang-Yen, H.-F., Tsao, P.-N., Weng, M.-T., Tung, C.-C., Yu, L. C. H., ... Wong, J.-M. (2017). SHANK3 Regulates Intestinal Barrier Function Through Modulating ZO-1 Expression Through the PKCε-dependent Pathway. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(10), 1730–1740.

<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001250>

Wyatt, J., Vogelsang, H., Hübl, W., Waldhoer, T., & Lochs, H. (1993). Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *The Lancet*, 341(8858), 1437–1439.

[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90882-H](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90882-H)

9. ANEXOS

Anexo 1: Consentimento Informado



MINISTÉRIO DA DEFESA NACIONAL
ESTADO MAIOR GENERAL DAS FORÇAS ARMADAS
HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS
POLO DE LISBOA
Unidade de Nutrição e Dietética

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PARTICIPAÇÃO NO ENSAIO CLÍNICO

TERAPÊUTICA NUTRICIONAL E ALTERAÇÕES DA PERMEABILIDADE INTESTINAL EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Promotores: Faculdade de Medicina de Lisboa e HFAR-PL.

No âmbito da realização de uma Tese de Mestrado em Nutrição Clínica, com este estudo clínico de regime alimentar pretendemos verificar o efeito da ingestão de componentes alimentares na permeabilidade intestinal (integridade do intestino) em indivíduos com doença inflamatória intestinal seguidos no Hospital das Forças Armadas – Pólo Lisboa (HFAR - PL), na consulta de gastroenterologia e em indivíduos sem esta patologia que se voluntariem.

Procedimento:

1. Recolha de dados pessoais e clínicos;
2. Realização de análises laboratoriais sanguíneas e às fezes; a realização das análises laboratoriais será efectuada em 2 momento: posteriormente à consulta de Gastroenterologia/Nutrição no âmbito do estudo, onde posteriormente será proposto um plano personalizado tendo em conta a sua condição clínica, com base nas características da dieta Mediterrânica, e após avaliação do cumprimento do plano alimentar;
3. Avaliação da composição corporal e hábitos alimentares;
4. Cumprimento de um plano alimentar personalizado com base nas recomendações gerais de alimentação saudável e dieta Mediterrânica durante 2 meses.

Outras informações:

- Este estudo não acarreta qualquer despesa aos participantes e toda a informação será confidencial e não será revelada a terceiros; é possível a ocorrência de intolerância a alguns alimentos na forma de obstipação ou diarreia que serão prontamente corrigidas.
- Os benefícios previstos para o doente residem na possibilidade da identificação de uma eventual terapêutica nutricional mais especializada e melhoria da sintomatologia;
- Todo o participante tem salvaguardado o direito a recusar todo o tipo de colaboração, sem que isso tenha qualquer consequência no seu tratamento e seguimento clínico;
- Os registos dos resultados poderão ser objeto de publicação; todavia os dados de carácter pessoal serão sempre considerados estritamente confidenciais;
- Todos os doentes que tenham interesse, poderão ter acesso aos resultados finais do estudo;

Precauções/Reações Adversas

Pode surgir intolerância a alguns alimentos que se manifestam na forma de:

- Obstipação
- Diarreia

Caso se verifiquem algumas das situações atrás identificadas, entrar em contato com a Dra. Catarina Lagos através do número: 967483506

Eu, abaixo assinado (nome completo, de preferência com a letra do participante) que fui informado do protocolo e compreendi a explicação que, nas condições acima referidas, me foi fornecida acerca da minha participação no ensaio clínico “Terapêutica Nutricional e Alterações da Permeabilidade Intestinal em Indivíduos com Doença Inflamatória Intestinal”, tendo-me sido dada a oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias e receber um exemplar deste documento. Por isso, consinto a minha participação e permito a utilização dos dados que forneço de forma voluntária, confiando que serão apenas utilizados para esta investigação e que a equipa de investigação garante a confidencialidade.

Contacto investigador principal (Joana Franco Lacerda, nutricionista): 919027898

Lumiar, ____ de _____ de 20__

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Assinatura de quem pede consentimento: _____

Nota: Este documento é feito em duas vias – uma para o processo/estudo e outra para ficar na posse de quem consente

Anexo 2: Guia de Participação



MINISTÉRIO DA DEFESA NACIONAL
HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS
PÓLO DE LISBOA

GUIA PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

TERAPÊUTICA NUTRICIONAL E ALTERAÇÕES DA PERMEABILIDADE INTESTINAL EM INDIVÍDUOS COM
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

No dia das consultas de Nutrição no HFAR –PL é necessário:

- Vir em jejum, trazer as requisições das análises e as fezes no frasco de colheita;
- Não ter realizado actividade física durante as 24h que antecedem a consulta;
- Dirigir-se ao laboratório do HFAR –PL (Edifício H03, piso 0), entregar requisições das análises e fezes;
- Manter-se em jejum até à consulta de nutrição;
- Urinar/esvaziar a bexiga 30 minutos antes da consulta de nutrição;
- Dirigir-se à consulta de nutrição do HFAR –PL (Edifício H07, piso 2);
- Caso decida não participar no estudo agradecemos que ligue a desmarcar a consulta de nutrição (Telefone: 21 751 95 53);
- Caso tenha alguma dúvida envie e-mail para: joanalebrelacerda@gmail.com (Nutricionista Joana Lacerda)

Anexo 3: Escala Analógica para Avaliar Sintomas Gastrointestinais

ESCALA ANALÓGICA PARA AVALIAR SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Através de uma escala de 0 a 10, classifique qual a intensidade dos seus sintomas gastrointestinais nas últimas 4 semanas, sendo que o 0 corresponde a ausência do sintoma e o 10 ao máximo da intensidade desse sintoma.

Faça um círculo à volta da do número mais adequado para cada sintoma.

SINTOMA	CLASSIFICAÇÃO											
Dor abdominal	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Distensão/ inchaço abdominal	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Obstipação	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Diarreia	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

Flatulência											
a											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Azia/ardor											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Anexo 4: Formulário para recolha de dados

Número: _____

Data: __ / __ / __

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DA AMOSTRA

Género: _____ Idade: _____ Data de nascimento: _____

Nacionalidade: _____ (1:português/2:uropeu/3:latino-americano/4:africano/5:asiático)

Concelho de residência: _____ (1:Porto e norte/2:Coimbra e centro/3:Lisboa/4:Alentejo/5:Algarve/6:Ilhas)

Fumador: _____ (0:sim/1:não)

Grupo de estudo: _____ (0:controlo sem DII/1:intervenção sem DII/2:controlo com DII/3:intervenção com DII)

Comorbilidades: _____
(0:Nenhuma/1:DM2/2:HTA/3:Hipercolesterolemia/4:Pat. urogenitais/5:Neoplasias/6:Patologias Endócrinas/7:Pat. N eurológicas/8:Pat. Respiratórias/9:Pat. Dermat/10:Outras)

Farmacoterapia: _____ (0:Sem medicação/1:5-ASA/2:Antibióticos/3:Imunossupressores/4:Corticosteróides/5:Biológica (TNF α))

Suplementação: _____ (0:nenhuma/1:ADEK/2:Vit.hidross.ou ác.folico/3:minerais/4:polivitaminicomíneral)

DII: _____ (0:nenhuma/1:crohn/2:colite ulcerosa)

Ano do diagnóstico: _____

Extensão da doença: _____ (0:L1/1:L2/2:L3/3:E1/4:E2/5:E3)

Atividade da doença: _____ (0:remissão/1:ligeira/2:moderada/3: grave)

Ressecção cirúrgica: _____ (0:nenhuma/1:uma/2:mais do que uma)

ESCALA ANALÓGICA DE SINTOMAS GASTROINTESTINAIS						
	Dor abdominal	Distensão/inç. abdominal	Obstipação	Diarreia	Flatulência	Azia/ardor
M1						
M2						

DADOS ANTROPOMÉTRICOS										
	Data	Peso	Alt.	IMC	Clss	P.Abd.	MG (Kg)	MG (%)	MM (Kg)	M. Magra
M1										
M2										

NED (20/25/30): _____ (kcal/dia)

Act.Física: _____

Necessidades hídricas: _____ (30 a 45 ml/Kg peso/dia)

DADOS BIOQUÍMICOS										
	Data	Eritrogr.	Eritroci	Hb	Ht	VGM	HGM	CHGM	RDW-SD	RDW-CV
M1										
M3										
	Morfol.	Plaq	VPM	PDW	P-LCR	Leuc. T	Neu. Seg.	Eosinof.	Basófi	Linfóc.
M1										
M3										
	VS 1ªh	VS 2ªh	Fe	TRF	Ferritin	Cap.T.F.Fe	PCR			

M1										
M3										
	Ác. Fólico	Vit.B12	Zn	Cálcio	Calp. Fec.	Zonulina				
M1										
M3										

ANAMNESE ALIMENTAR

Faz alguma restrição alimentar? _____ (0:nenhuma/1:uma/2:mais do que uma)

Qual: _____

(0:nenhuma/1:cereais/2:hortícolas/3:lactícínios/4:carnes/pescado/ovos/5:leguminosas/6:gorduras/outro:7)

Razões que levaram à restrição? _____ (0:auto-iniciativa/1:aconselhamento médico/2:aconselhamento nutricionista/3:sugestão amigo/collega/4:sintomatologia)

Alergias/intolerâncias			
Grupo alimentar	Alergia	Intolerância	Alimentos
Cereais (1)			
Hortícolas (2)			
Lactícínios (3)			
Carnes/pescado/ovos(4)			
Leguminosas (5)			
Gorduras (6)			

RECALL 24H

M1		Data:	Dia da semana:
Horário	Local da refeição	Alimentos/bebidas + preparação + medida/quantidade (g)	

Observações:

Este dia que descreveu foi um dia alimentar habitual? _____ (0:sim/1:não)

Este dia que descreveu foi um dia alimentar atípico? _____ (0:sim/1:não)

Tabela composição dos alimentos

	Energia (Kcal)	Energia (kj)	Água (g)	Proteína (g)	Total HC disponíveis	Total HC exp. em monoss.(g)	Mono+dissacáridos(g)
M1							
M2							
	Ác. Orgânicos (g)	Álcool (g)	Amido (g)	Oligossacáridos (g)	Fibra alim. (g)	Ác. Gord. monoins. (g)	Ác. Gord. polins. (g)
M1							
M2							

	Ác. Gord. trans (g)	Ác. Linoleico (g)	Colesterol (mg)	Retinol (vit.A total) (g)	Vit. A total(eq. retinol)(mg)	Caroteno (mg)	Vit. D (μ g)
M1							
M2							
	α -tocoferol(μ g)	Tiamina (mg)	Riboflavina (mg)	Eq. niacina (mg)	Niacina (mg)	Triptofano (mg)	Vit. B6
M1							
M2							
	Vit. B12(μ g)	Vit.C (mg)	Folatos (μ g)	Cinza (g)	Na (mg)	K (mg)	Ca (mg)
M1							
M2							
	P (mg)	Mg (mg)	Fe (mg)	Zn (mg)			
M1							
M2							

Hábitos alimentares:

- **Bebidas alcoólicas:** _____ (0:não;1:sim – em eventos sociais; 2:sim – menos de uma dose por dia; 3:sim-1 dose/dia; 4:sim:2 doses/dia; 5:sim-mais de 2 doses/dia)
- **Cafés/dia (açúcar/sem açúcar):** _____ (0:não; 1: 1/dia sem açúcar; 2: 1/dia com açúcar; 3: 2/dia sem açúcar; 3: 2/dia com açúcar; 4: + de 2/dia sem açúcar; 5:+ de 2/dia com açúcar)
- **Ing. Hidrica:** _____ (0:< 1,L; 1:>1,5L)
- **Qual é o método de confeção mais frequente que utiliza para o peixe?** _____ (0:grelhado; 1:cozido; 2:assado; 3:estufado/guisado; 4:frito)
- **Qual é o método de confeção mais frequente que utiliza para a carne?** _____ (0:grelhado; 1:cozido; 2:assado; 3:estufado/guisado; 4:frito)

- **Que tipo de gordura utiliza para saltear/fritar?** _____ (0:nenhuma/não saltea/frita; 1:azeite; 2:outro óleo vegetal; 3:banha; 4: margarina; 5: manteiga)
- **Que tipo de gordura utiliza para assar/estufar?** _____ (0:nenhuma/não saltea/frita; 1:azeite; 2:outro óleo vegetal; 3:banha; 4: margarina; 5: manteiga)
- **Com que frequência come fritos?** _____ (0:nenhuma; 1: 1x/mês; 2: 15 em 15 dias; 3:1x/sem.; 4:2x/sem.; 5:3x/sem. ou mais)
- **Com que frequência come doces/bolos de pastelaria/chocolates/gomas?** _____ (0:nenhuma; 1: 1x/mês; 2: 15 em 15 dias; 3:1x/sem.; 4:2x/sem.; 5:3x/sem. ou mais)

Momento 2

Data: __ / __ / __

- **Tem cumprido o PA/indicações?** _____ (0:nada do indicado-0% das refeições; 1: algumas recomendações – 25% das refeições; 2:cerca de 50% do indicado; 3: cerca de 75% do indicado; 4: cerca de 90% do indicado; 5: todas, 100% do indicado)
- **Tem alguma dúvida?** _____ (0:não; 1:sim)
- **Tem a próxima consulta agendada para:** _____

RECALL 24H – Momento 3

M1		Data:	Dia da semana:
Horário	Local da refeição	Alimentos/bebidas + preparação + medida/quantidade (g)	

Observações:

Este dia que descreveu foi um dia alimentar habitual nos últimos 2

meses? _____ (0:sim/1:não)

Este dia que descreveu foi um dia alimentar atípico nos últimos 2

meses? _____ (0:sim/1:não)

Tem cumprido o PA? _____ (0:nada do indicado-0% das refeições; 1: algumas recomendações

– 25% das refeições; 2:cerca de 50% do indicado; 3: cerca de 75% do indicado; 4: cerca de 90% do indicado; 5: todas, 100% do indicado)

Teve alguma dificuldade? _____ (0:não, não custou;

1:sim, custou restringir alguns alimentos; 2: sim, custou incluir todos os alimentos todos os dias; 3:custou restringir e incluir todos os alimentos diariamente)

Anexo 5: Exemplo de Plano Alimentar e Orientações – Grupos Intervenção

Plano Alimentar de 2 meses

Dieta Mediterrânea

REFEIÇÃO/HORAS	COMPOSIÇÃO
PEQUENO -ALMOÇO	<p><u>Opção 1 (no mínimo 4x/semana):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 1 caneca (250 ml) de leite M/MG ou leite sem lactose ou bebida vegetal (soja, arroz, aveia, etc.)• 4 a 6 colheres de sopa de flocos de aveia (30-40g) <p><u>Opção 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 1 caneca (250 ml) de leite M/MG ou leite sem lactose ou bebida vegetal (soja, arroz, aveia, etc.)• 1-2 fatias (cerca de 70g) de pão sem trigo/glúten ou broa• 1 fatia de queijo flamengo 30% gordura ou tipo <i>emmental</i> ou 1 colher de sobremesa (2,5-5g) de azeite virgem extra/creme vegetal/manteiga de frutos secos <p><u>Opção 3 (no máximo 3 vezes por semana):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 1 caneca (250 ml) de leite M/MG ou leite sem lactose ou bebida vegetal (soja, arroz, aveia, etc.)• 1-2 fatias (cerca de 70g) de pão de trigo de mistura• 1 fatia de queijo flamengo -30% gordura ou tipo <i>emmental</i> ou 1 colher de sobremesa (2,5-5g) de azeite virgem extra/creme vegetal/manteiga de frutos secos
MEIO DA MANHÃ	<ul style="list-style-type: none">• 1 peça de fruta de tamanho médio (= uma bola de ténis, máximo 160g) inteira ou em sumo → 4 vezes por semana optar por 1 maçã ou sumo natural de 160g de maçã• 1 colher de sopa (10g) de sementes de girassol ou nozes pecan ou cajus ou castanhas do Pará ou sementes de sésamo trituradas (pode juntar à fruta/sumo)

ALMOÇO

- 2 conchas de sopa de legumes
- Prato principal:
 - ½ prato com legumes cozinhados e/ou salada crua, caso tolere **(incluir pelo menos 3 vezes por semana cebola roxa e/ou chalotas, se não tolerar em cru pode cozinhá-las ou incluir na sopa)**
 - 2 colheres de sobremesa de azeite virgem extra + **1 colher de plástico fornecida (1g) de curcumina** + 1 colher de sobremesa se **orégãos secos**
 - 6 colheres de sopa de arroz ou massa ou quinoa ou cuscuz ou 3 batatas (cerca de 80g cada) → **4 vezes por semana optar por: arroz ou massa de arroz/massa sem glúten ou quinoa ou 3 batatas**
 - 1 bife/1 posta com 90-100g de carne ou peixe ou 2 ovos → **2 vezes por semana substituir a carne ou peixe por 2 ovos; dar preferência aos peixes: lula grelhada, polvo, bacalhau, camarão cozido, salmão grelhado, corvina cozida, solha grelhada, dourada grelhada, garoupa grelhada, pescada cozida, atum grelhado, linguado grelhado e sardinha grelhada; e às carnes: de parte magra da vaca cozida (máx. 3 vezes por semana), lombo de porco assado, peito de frango**

<p>MEIO DA TARDE 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 peça de fruta de tamanho médio (= uma bola de ténis, máximo 160g) inteira ou em sumo → 4 vezes por semana optar por 1 maçã ou sumo natural de 160g de maçã
<p>MEIO TARDE 2</p>	<p>Opções do pequeno-almoço</p> <p>OBS.: pode-se substituir o leite/bebida vegetal por 1 iogurte de 125g, o pão de trigo por 4 tostas ou 4 bolachas de água e sal tipo <i>cream crackers</i> ou 6 bolachas torradas e o pão sem trigo/glúten por 4 tortilhas de arroz ou milho ou 4 tostas sem trigo/glúten</p>
<p>JANTAR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 conchas de sopa de legumes • Prato principal: <ul style="list-style-type: none"> - ½ prato com legumes cozinhados e/ou salada crua, caso tolere (incluir pelo menos 3 vezes por semana cebola roxa e/ou chalotas, se não tolerar em cru pode cozinhá-las ou incluir na sopa) - 2 colheres de sobremesa de azeite virgem extra para temperar + 1 colher de plástico fornecida (1g) de curcumina + 1 colher de sobremesa de orégãos secos - 6 colheres de sopa de arroz ou massa ou quinoa ou cuscuz ou 3 batatas (cerca de 80g cada) → 4 vezes por semana optar por: arroz ou massa de arroz/massa sem glúten ou quinoa ou 3 batatas - 1 bife/1 posta com 90-100g de carne ou peixe ou 2 ovos → 2 vezes por semana substituir a carne ou peixe por 2 ovos; dar preferência aos peixes: lula grelhada, polvo, bacalhau, camarão cozido, salmão grelhado, corvina cozida, solha grelhada, dourada grelhada, garoupa grelhada, pescada cozida, atum grelhado, linguado grelhado e sardinha grelhada; e às carnes: de parte magra da vaca cozida (máx. 3 vezes por semana), lombo de porco assado, peito de frango
<p>CEIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 infusão de ervas (opcional) • 1 peça de fruta de tamanho médio (= uma bola de ténis, máximo 160g) inteira ou em sumo

NOTAS IMPORTANTES:

- A curcumina tem que ser consumida diariamente (2g repartidas em 2 doses/dia): pode ser consumida através das indicações presentes no plano (1 colher de plástico fornecida 2x/dia) ou, caso preferir, juntando a bebidas/água/sumos (ex.: 2 vezes por dia juntar num copo 1 g de curcumina + sumo de meio limão + água e beber → sempre a meio de uma refeição, nunca em jejum).
- Durante as refeições apenas é permitido beber água ou sumos naturais não gaseificados ou, no máximo 2 vezes por semana 1 copo de vinho (100-140ml) numa das refeições, de preferência vinho tinto.
- Alimentos como gelatina e manteiga de amendoim têm igualmente propriedades benéficas a nível intestinal, se conseguir consumi-los com frequência juntamente com os indicados no plano alimentar poderá ser vantajoso (importante ver a composição nutricional destes produtos para que não contenham açúcar/gordura em excesso bem como nenhum aditivo prejudicial)
- Outros alimentos que **devem ser evitados ao máximo**:
 - alimentos e bebidas com **alto teor de açúcar e/ou gordura**, principalmente saturada (ver TABELA 1 e 2);
 - alimentos e bebidas que contenham os **aditivos E407 (carragenina) e/ou E466 (carboximetilcelulose)** (ver TABELA 3).

TABELA 1 – ALIMENTOS POR 100G*

TEOR	GORDURA (LÍPIDOS)	GORDURA SATURADA	AÇÚCAR
ALTO	Mais de 17,5 g	Mais de 5g	Mais de 22,5g
MÉDIO	Entre 3 e 17,5g	Entre 1,5 e 5g	Entre 5 e 22,5g
BAIXO	3g ou menos	1,5g ou menos	5g ou menos

TABELA 2 – BEBIDAS POR 100G*

TEOR	GORDURA (LÍPIDOS)	GORDURA SATURADA	AÇÚCAR
ALTO	Mais de 8,75 g	Mais de 2,5g	Mais de 11,25g
MÉDIO	Entre 1,5 e 8,75g	Entre 0,75 e 2,5g	Entre 2,5 e 11,25g
BAIXO	1,5g ou menos	0,75g ou menos	2,5g ou menos

*Todos os alimentos e bebidas que tiverem teor alto de gordura/gordura saturada e/ou açúcar não devem ser consumidos; os com teor médio devem ser consumidos apenas 1 a 2 vezes por mês no máximo.

TABELA 3 – EXEMPLOS DE GRUPOS ALIMENTARES QUE PODEM CONTER OS ADITIVOS E407 E E466

GRUPOS ALIMENTARES	E407 (carragenina)	E466 (carboximetilcelulose)
Leite desidratado	X	
Natas e natas em pó	X	X
Doces/geleias	X	
Purés de fruta/hortícolas	X	
Sumos tipo néctares/néctares de produtos hortícolas		X
Rebuçados	X	
Pastilhas elásticas		X
Edulcorantes de mesa em pó e líquidos	X	X
Edulcorantes de mesa em pastilha/ermezeta		X
Papas/formulas para bebés/crianças	X	

NOTA: é muito importante verificar sempre os rótulos. Existem outros alimentos que podem conter estes aditivos como, por exemplo: produtos de confeitaria e de charcutaria, refrigerantes, bebidas alcoólicas, xaropes, aperitivos, sobremesas, gelados, sopas e molhos desidratados, molhos prontos, condimentos, ovas de peixe e delícias do mar, produtos decorativos, produtos de pastelaria e padaria.

Caso tenha alguma dúvida envie e-mail para: joanalebrelacerda@gmail.com (Nutricionista Joana Lacerda)

OBRIGADA POR ACEITAR PARTICIPAR NO ESTUDO 😊

Joana Franco Lacerda

Anexo 6: Exemplo de Plano Alimentar e Orientações – Grupos Sem Intervenção

Plano Alimentar de 2 meses

Dieta Mediterrânea

REFEIÇÃO/HORAS	COMPOSIÇÃO
PEQUENO -ALMOÇO	<p>Opção 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 caneca (250 ml) de leite M/MG ou leite sem lactose ou bebida vegetal (soja, arroz, aveia, etc.) • 4 a 6 colheres de cereais de pequeno-almoço (30-40g) <p>Opção 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 caneca (250 ml) de leite M/MG ou leite sem lactose ou bebida vegetal (soja, arroz, aveia, etc.) • 1-2 fatias (cerca de 70g) de pão • 1 fatia de queijo ou fiambre de aves ou 1 colher de sobremesa ou (2,5-5g) de manteiga/creme vegetal
MEIO DA MANHÃ	<ul style="list-style-type: none"> • 1 peça de fruta de tamanho médio (= uma bola de ténis, máximo 160g) inteira ou em sumo • 1 colher de sopa (10g) de frutos secos/oleoginosos
ALMOÇO	<ul style="list-style-type: none"> • 2 conchas de sopa de legumes • Prato principal: <ul style="list-style-type: none"> - ½ prato com legumes cozinhados e/ou salada crua, caso tolere - 2 colheres de sobremesa de azeite - 6 colheres de sopa de arroz ou massa ou quinoa ou cuscuz ou 3 batatas (cerca de 80g cada) - 1 bife/1 posta com 90-100g de carne ou peixe ou 2 ovos

MEIO DA TARDE 1	<ul style="list-style-type: none"> • 1 peça de fruta de tamanho médio (= uma bola de ténis, máximo 160g) inteira ou em sumo
MEIO TARDE 2	<p>Opções do pequeno-almoço</p> <p>OBS.: pode-se substituir o leite/bebida vegetal por 1 iogurte de 125g e o pão por 4 tostas ou 4 bolachas de água e sal tipo <i>cream crackers</i> ou 6 bolachas maria/torradas</p>
JANTAR	<ul style="list-style-type: none"> • 2 conchas de sopa de legumes • Prato principal: <ul style="list-style-type: none"> - ½ prato com legumes cozinhados e/ou salada crua, caso tolere - 2 colheres de sobremesa de azeite para temperar - 6 colheres de sopa de arroz ou massa ou quinoa ou cuscuz ou 3 batatas (cerca de 80g cada) - 1 bife/1 posta com 90-100g de carne ou peixe ou 2 ovos (alternar com o almoço)
CEIA	<ul style="list-style-type: none"> • 1 infusão de ervas (opcional) • 1 peça de fruta de tamanho médio (= uma bola de ténis, máximo 160g) inteira ou em sumo

Caso tenha alguma dúvida envie e-mail para: joanalebrelacerda@gmail.com (Nutricionista Joana Lacerda)

OBRIGADA POR ACEITAR PARTICIPAR NO ESTUDO ☺

Joana Franco Lacerda

Anexo 7: Questionário para Avaliar Cumprimento e Satisfação do Plano Alimentar

Questionário – Plano alimentar - M3

1. Recebeu curcumina juntamente com o plano alimentar?

- Sim
- Não

2. Estas perguntas são relativas ao plano alimentar que recebeu:

a) o plano permitiu-lhe fazer uma alimentação variada?

- Concordo
- Discordo

b) o plano alimentar que lhe foi fornecido é facilmente cumprido?

- Concordo
- Discordo

c) sentiu algum sintoma intestinal ao realizar o plano alimentar fornecido?

- Não, não senti qualquer alteração
- Sim, senti melhorias ao nível da sintomatologia gastrointestinal
- Sim, senti piorias ao nível da sintomatologia gastrointestinal
- Não, não cumpri adequadamente o plano alimentar

Se na questão nº 1 respondeu “não” salte para a questão número 15

3. Nos últimos 2 meses consumiu 2g de curcumina diariamente?

- Sim, sem grande dificuldade
- Sim, com dificuldade

- Não consumi durante 1 ou mais semanas
- Raramente
- Não, não tolero

4. Nos últimos 2 meses consumiu 2 colheres de sobremesa/dia de orégãos secos?

- Sim, sem grande dificuldade
- Sim, com dificuldade
- Não consumi durante 1 ou mais semanas
- Raramente
- Não, não tolero

5. Nos últimos 2 meses consumiu flocos de aveia?

- Sim, de acordo com as indicações no plano alimentar fornecido
- Sim, com menos frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Sim, com mais frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Não, não tolero
- Não, por outro motivo

6. Nos últimos 2 meses consumiu a dose e qualidade de frutos secos indicadas no plano alimentar?

- Sim, de acordo com as indicações no plano alimentar fornecido
- Sim, com menos frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Sim, com mais frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Não, não tolero
- Não, por outro motivo

7. Nos últimos 2 meses consumiu a dose e frequência de maçãs indicada no plano alimentar?

- Sim, de acordo com as indicações no plano alimentar fornecido
- Sim, com menos frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Sim, com mais frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Não, não tolero
- Não, por outro motivo

8. Nos últimos 2 meses consumiu o tipo de queijo indicado no plano alimentar ao pequeno-almoço e lanche?

- Sim, de acordo com as indicações no plano alimentar fornecido
- Sim, com menos frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Sim, com mais frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Não, não tolero
- Não, por outro motivo

9. Nos últimos 2 meses substituiu a carne e o peixe por ovos 2 vezes por semana ao almoço e jantar?

- Sim, de acordo com as indicações no plano alimentar fornecido
- Sim, com menos frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Sim, com mais frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Não, esqueci-me
- Não, não foi possível

10. Nos últimos 2 meses optou pelos peixes que o plano alimentar indicava (lula, polvo, camarão, salmão, corvina, solha, dourada, garoupa, pescada, atum, linguado e sardinha)?

- Sim, com frequência
- Sim, raramente
- Não

11. Nos últimos 2 meses optou pelo tipo de carne que o plano alimentar indicava (parte magra da vaca, lombo de porco e peito de frango)?

- Sim, com frequência
- Sim, raramente
- Não

12. Nos últimos 2 meses optou por acompanhamentos ao almoço e jantar sem glúten (batatas/arroz/massa sem glúten/quinoa)?

- Sim, de acordo com as indicações no plano alimentar fornecido
- Sim, com menos frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Sim, com mais frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Não, esqueci-me
- Não, não foi possível

13. Nos últimos 2 meses incluiu chalotas e/ou cebola rouxa ao almoço e jantar?

- Sim, de acordo com as indicações no plano alimentar fornecido
- Sim, com menos frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Sim, com mais frequência do que o indicado no plano alimentar fornecido
- Não, esqueci-me
- Não, não foi possível

14. Nos últimos 2 meses bebeu bebidas alcoólicas?

- Sim, a dose, qualidade e frequência permitida no plano alimentar
- Sim, com menos frequência que a permitida no plano alimentar
- Sim, com mais frequência que a permitida no plano alimentar
- Não, nunca

15. Numa escala de 1 a 10, qual a sua satisfação relativamente ao plano alimentar que lhe foi fornecido?

Faça uma "X" no número que mais corresponde ao seu grau de satisfação sendo que 1 significa muito insatisfeito e 10 muito satisfeito:

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7

- 8
- 9
- 10

Se escolheu um grau igual ou inferior a 5 especifique

porquê: _____

Obrigada por ter participado neste estudo! 😊

Joana Franco Lacerda