ESTUDO PILOTO SOBRE O PERFIL NUTRICIONAL DE UM GRUPO DE PORTADORES DE DOENÇA DE CROHN DA CIDADE DE NATAL/RN[1]

Carla Cristina Monteiro[2]

Erika Alessandra Melo Costa[3]

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica que atinge todo o trato digestório, principalmente o intestino. Não existe uma causa definida, acredita-se que a DC esteja relacionada a um conjunto de fatores entre eles ambientais, microbianos epode surgir em qualquer idade. Este estudo avaliou o perfil nutricional de 8 pacientes de doença de Crohn, da cidade de Natal/RN, através da avaliação antropométrica e consumo alimentar. A média de classificação do estado nutricional segundo o IMC foi de eutrofia e apresentaram pouca ingestão de leite e derivados. É importante a terapia nutricional para a recuperação do estado nutricional do paciente.

Palavras chaves: Doença de Crohn, perfil nutricional, consumo alimentar.

ABSTRACT

The Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that affects the entire digestive tract, in most cases affects the intestine. There is no defined cause, it is believed that CD is related to a number of factors including environmental and microbial, it can arise at any age. This study evaluated the nutritional profile of 8 patients with Crohn's disease in Natal/ RN, through anthropometric evaluation and food consumption. The average rating of nutritional status according to BMI was eutrophic and showed little intake of milk and its derivatives. It is important nutritional therapy to recover the nutritional status of the patient.

Key Words: Crohn's Disease, nutritional profile, food consumption.

Paper elaborado como Trabalho de Conclusão do Curso de graduação de Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte – UNI-RN.

[2] Discente do Curso de Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte – UNI-RN. E-mail: carlacall@hotmail.com

[3]Docente do Curso de Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte – UNI-RN. Orientadora

Introdução

A Doença de Crohn foi descrita pelo médico Burril B. Crohn em 1932, que identificou a doença como Ileíte Terminal, por acreditar de se tratar de um distúrbio apenas nessa região (NETTO, 1976) e só em 1967, após revisar trabalhos publicados, conciliou sua experiência com as doenças inflamatórias granulamentosas do intestino delgado e grosso, onde essa patologia passou a ser conhecida como doença de Crohn (MAGALHÃES, 1993). Segundo STEVEN; LOWE (2002), a doença também é conhecida como síndrome de má absorção, pois é no intestino delgado que ocorre a maior parte da absorção dos nutrientes. A DC é uma doença inflamatória do tubo digestório que acomete mais frequentemente o íleo terminal, cólon e ânus (GABURRI et al., 1998). A lesão atravessa a estrutura da parede da área afetada, desde a mucosa até a serosa. A inflamação na DC não é contínua, ou seja, uma parte é uma área sadia, outra parte é uma área doente (CURY, MOSS, 2011).

Os sintomas, em geral, iniciam-se na idade adulta jovem e o quadro clínico caracteriza-se por variáveis manifestações intestinais, com período de atividade e intervalos de remissão (MAGALHÃES, 1993). Podem ser sistêmicas, relacionados com o estado inflamatório, com sinais comuns de febre, emagrecimento e a anemia (STANGE et al., 2006). O sintoma abdominal depende da localização, do seu formato e de sua extensão e compreendem a dor e a diarréia. Na fase ativa da inflamação, a dor tende a ser contínua. Sua diminuição ou desaparecimento reflete o controle clínico, ainda que a ausência de dor nem sempre signifique plena recuperação das lesões. Em relação à diarreia, cerca de 10% dos pacientes que têm a doença de Crohn não apresenta diarreia como sintoma inicial. Em paralelo com a dor, a diarreia mostra o quadro agudo da doença (CURY, MOSS, 2011). O diagnóstico pode ser difícil, inclui um conjunto de ações e parâmetros por parte do médico como anamnese, exame físico e exames complementares. O tratamento clínico visa reduzir, controlar os níveis de inflamações ocorridas no sistema gastrointestinal, de forma a regredir os sintomas e/ou levar o paciente a remissão e prevenindo possíveis recidivas da doença (MAGALHÃES, 1993; FISHER, 1999).

Atualmente não se tem uma posição definitiva quanto à etiologia da doença, apesar de tantos estudos, a causa é ainda desconhecida (MISZPUTEN, 1996). O que se sabe é que a DC está associada a um conjunto de fatores: ambientais, genéticos, imunológicos e microbianos (DERETIC, 2009; FIOCCHI, 2009).

A DC se manifesta em qualquer idade, entretanto, sua maior prevalência se dá entre os 20 a 35 anos, podendo surgir na infância e na terceira idade (COTRAN, KUMAR, COLLINS, 2000). No quadro geral, pode ser considerada de baixa incidência entre as patologias digestivas (NETTO, 1976), mas atualmente existe uma tendência de aumento nos números de novos casos mundialmente (DE SOUZA, BELASCO, AGUILAR-NASCIMENTO, 2008) que pode ser atribuído ao aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos (QUILICI et al., 1994). Estudos epidemiológicos mostram que a incidência maior é na Grã-Bretanha, Escandinávia e América do Norte e a mais baixa é na América do Sul, Ásia e África (ALEXANDER-WILLIAMS, 1996). No Brasil, tornou-se mais frequente que outra doença inflamatória intestinal, a Retoculite Ulcerativa, é o que diz um estudo de caso realizado no período de 1980 a 1999, no hospital universitário de Ribeirão Preto, São Paulo (CURY, MOSS, 2011).

As doenças inflamatórias intestinais têm fortes efeitos sobre a ingestão alimentar, logo, é associada à deficiência nutricional (DICHI, 1996). As deficiências nutricionais se manifesta de diversas maneiras entre elas a perda de peso, hipoalbuminenia, balanço nitrogenado negativo, anemia e deficiências de vitaminas (folato, B_{12}, D) e minerais (Fe, Ca, Zn e Mg) (FISCHER, 1999). Os fatores que podem levar à desnutrição são (CURY, MOSS, 2011; DICHI, BURINI, 1996; JÚNIOR et al., 2001; GRIFFITHS, 2003): Ingestão inadequada: os pacientes reduzem a ingestão por causa da dor ou medo da dor abdominal, diarreia e náuseas ou por causa das dietas extremamente restritivas, o que leva o paciente não atingir suas necessidades calóricas diária; aumento das necessidades nutricionais: o processo infeccioso aumenta a demanda energética e o catabolismo proteico; má absorção intestinal: pacientes com elevado comprometimento no intestino delgado pode desenvolver grave quadro de má-absorção intestinal, levando a deficiências nutricionais e em crianças e adolescentes interferem no crescimento e medicamentos: alguns medicamentos utilizados no tratamento podem prejudicar a absorção de alguns nutrientes. O cálcio tem a absorção inibida devida o uso de corticóides e ò folato por causa do uso da sulfassalazina

A Avaliação Nutricional é fundamental para se obter um diagnóstico preciso da condição nutricional do paciente. Dentre os métodos da avaliação nutricional incluem (BURGOS, et al., 2008): Avaliação Subjetiva Global (ASG), o estado nutricional é classificado a partir da história clínica, histórico alimentar. A antropometria inclui aferições da altura, peso, pregas cutâneas (tríceps, bíceps, subescapular, supra ilíaca e abdominal, circunferências do braço e muscular do braço). Os parâmetros da avaliação bioquímica são a

albumina (aponta desnutrição crônica), transferrina (proteína transportadora de ferro) e préalbumina (indicadores sensíveis de desnutrição).

A prescrição de vitaminas e micronutrientes é fundamental para repor essas perdas principalmente na fase aguda, como por exemplo, o cálcio e vitamina D, devido à prevalência de osteopenia. A anemia é frequente na DC, os sintomas comuns são fadiga, fraqueza e mal estar devido à ingestão inadequada de nutrientes, falha na absorção de ferro, ácido fólico e vitamina B12. Esses minerais contribuem para a produção de eritrócitos. Por isso a necessidade da suplementação (FILIPPI et. al., 2006). Para pacientes em ambulatórios, a proposta é que a dieta seja hipercalórica, normoglicídica, hiperproteica e hipolipídica. Na fase aguda, deve-se evitar leite e derivados, o excesso de açúcar e fibras pelo risco da fermentação e piora da diarreia. No período de remissão, manter a dieta normal, balanceada, sem grandes restrições (CURY, MOSS 2011). Os estudos mostram que as necessidades calórico-proteico variam de acordo com a condição nutricional e atividade da doença, chegando a 45 kcal/kg/dia. Para a manutenção ou ganho de peso a recomendação é de 25 a 35 kcal/kg/dia. A oferta de proteína é de 1,0 a 1,5 g/kg/dia (GRIFFTHS, 2003).

Um novo modelo de terapia são as dietas imunomoduladoras. É um conjunto de nutrientes que atuam na modulação da resposta imuno-inflamatória mantendo a integridade da mucosa intestinal (Campos, et.al., 2002). Dentre esses nutrientes estão os ácidos graxos (TCM, óleo de peixe, ácido oleico), pois possuem efeito anti-inflamatórios e são antioxidantes (GASSULL, et.al., 2002; SADEGHI, Wallace, CALDER, 1999), a glutamina que é um nutriente importante para os enterócitos e linfócitos que pode melhorar a integridade intestinal. Os probióticos em geral são do gênero Bifidobacterium ou Lactobacillus e são micro-organismos vivos que compõem alguns alimentos que confere benefícios ao intestino (CARDOZO, SOBRADO, 2012)

Esse estudo piloto tem como objetivo avaliar o perfil nutricional de um grupo de pacientes da cidade de Natal/RN através da avaliação nutricional, da história e do consumo alimentar. A pesquisa é fundamental para conscientizar esses pacientes como a terapia nutricional pode estar associado no tratamento da doença bem como melhorar a recuperação do estado nutricional, na integridade do sistema imunológico, na restauração dos tecidos e cicatrização e contribuindo para uma melhor qualidade de vida. Portanto, fica evidente a relevância da avaliação criteriosa e a importância da abordagem nutricional adequada.

UNI-RN

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 Tipo de estudo e procedimento

Essa é uma pesquisa do tipo transversal descritiva e foi realizada no período de agosto a novembro de 2013. O estudo foi realizado com 8 pacientes da cidade de Natal/RN, que antes da coleta de dados foram esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.2 Coletas de dados

2.2.1 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi mensurada nas Clínicas Integradas do Centro Universitário do Rio Grande do Norte. Foram utilizadas as medidas de peso, sendo a massa corpórea aferida em balança digital (Camry) com capacidade máxima de 150 kg. A estatura foi obtida em posição ereta e em pé com o estadiômetro (Cardiomed) fixado na parede. A determinação do percentual de gordura corporal foi realizada através da mensuração das dobras cutâneas (bíceps, subescapular, supra ilíaca, tríceps), por meio do adipômetro clínico (Sanny), no hemicorpo direito e trabalhando-se com a média de valores). A medida da circunferência do braço foi coletada com o auxílio da fita métrica (Sanny).

2.2.2 Avaliação nutricional

Com os valores de peso e estatura foi calculado o índice de massa corporal (IMC), sendo a classificação utilizada segundo a OMS (1997) para todos os participantes. Foi calculada a circunferência muscular do braço (CMB) a fim de verificar o comprometimento muscular e classificado o estado nutricional quanto a reservas de gorduras através da prega cutânea triciptal (Nutritional Assessment, 2001; HEYMSFIELD, 1999; GRAY, 1980, PETERSON, 1984)

Foi aplicado ainda o questionário de frequência alimentar (QFA) nas Clínicas Integras do Centro Universitário do Rio Grande do Norte e aborda sobre a ingestão de todos os grupos alimentares, de acordo com Sichieri, Everhart (1998).

2.3 Análises de Dados

Utilizou-se o Software excel para a tabulação dos dados e elaboração das planilhas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram avaliados 8 pacientes com doença de Crohn, ambos sexos, com idades variadas, conforme gráfico 1 e 2.

GRÁFICO 1 – Classificação da amostra de acordo com o sexo, Natal: 2013

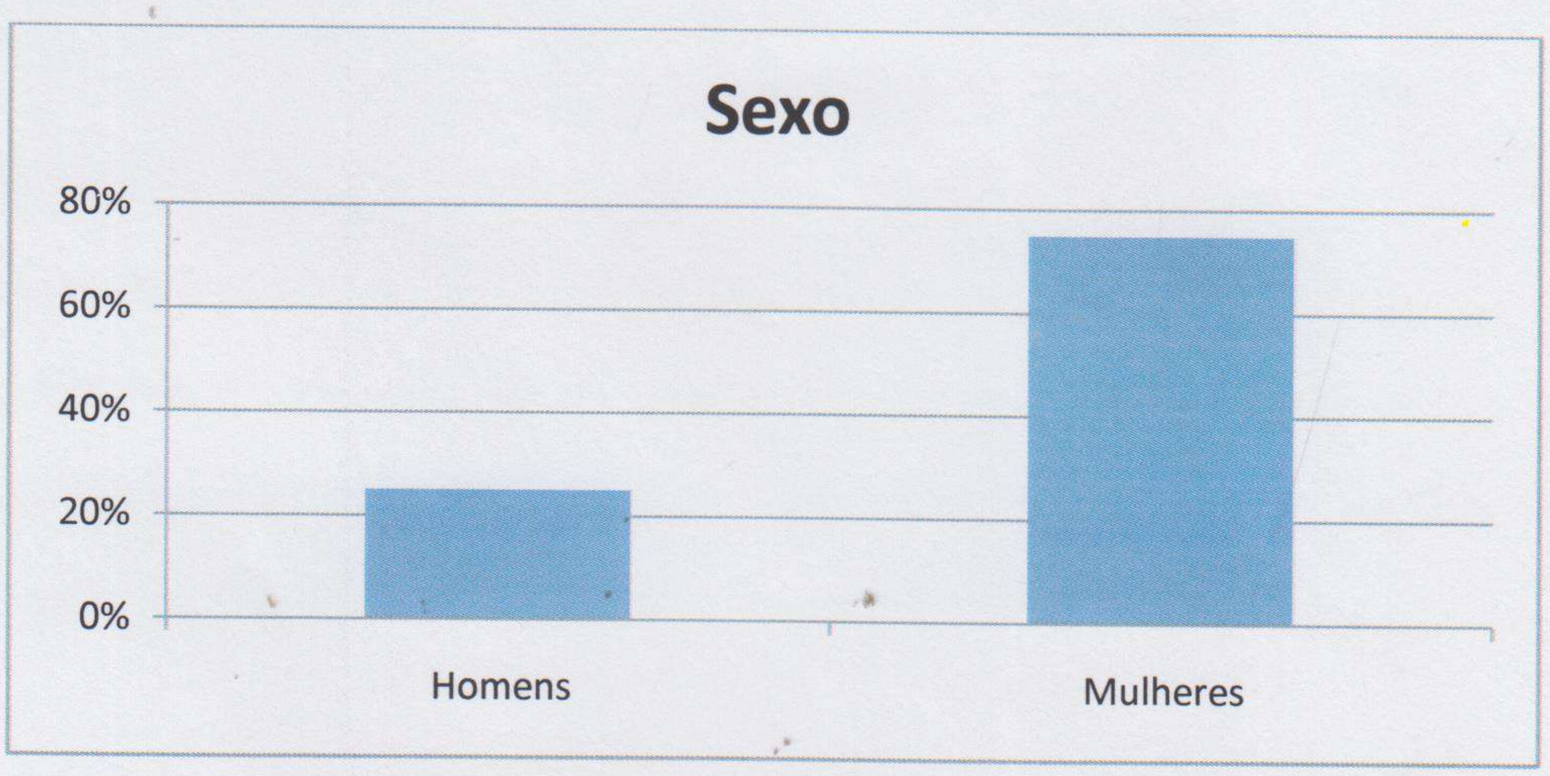
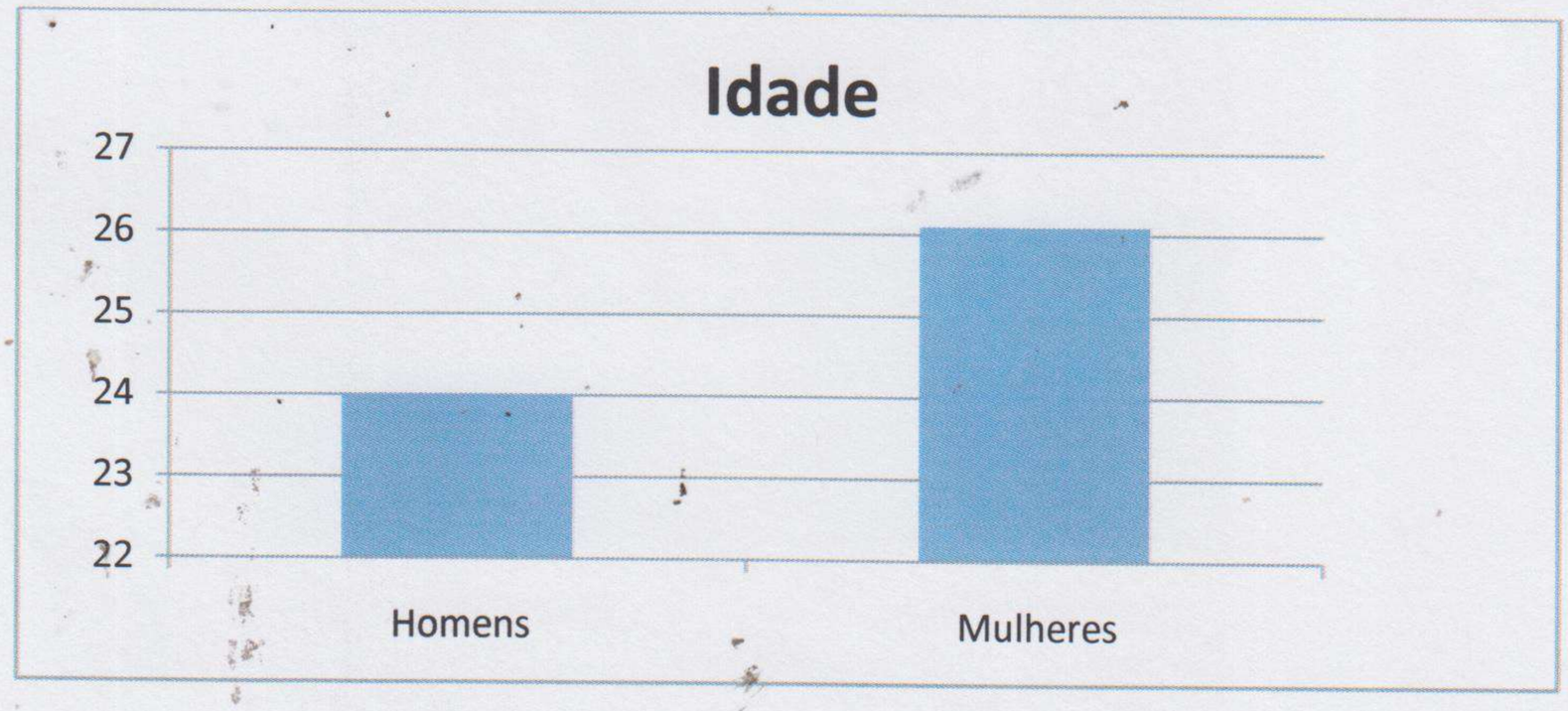


GRÁFICO 2 – Dados descritivos com os valores da médias da idade, Natal: 2013



A pesquisa mostrou que 75% dos casos da doença de Crohn são em mulheres e 25% em homens. Gaburri e colaboradores, (1998), num estudo de aproximadamente 28 anos, afirmou que a doença não tinha prevalência quanto ao sexo, porém outros autores referem que

há prevalência do sexo masculino sobre o feminino (KUMMAR, 1986) e outros referem que pode ser a preponderância do sexo feminino sobre o masculino (SOUZA et al., 2002). A média de idade foi de 24 anos em homens e 26,1 em mulheres. Estudos apontam que a DC pode ocorrer em qualquer idade (MAGALHÃES, 1993; ALEXANDER-WILLIMS, 1996), contudo seu início é na idade adulta jovem, de 20 a 35 anos (NETTO, 1996). Por isso, não é comum a doença de Crohn em crianças, visto que os primeiros sintomas surgem na fase adulta.

A pesquisa revelou que os pacientes, do sexo masculino quanto ao IMC, encontra-se eutroficos com a média de 21,2 kg/m^2 , já as mulheres estão com sobrepeso. Os resultados dp percentual de gordura corporal (PCT) e massa muscular (CMB) mostrou que, os homens apresentaram, respectivamente, quadro de eutrofia e depleção moderada e em mulheres eutrofia nas duas avaliações. Para Han et. al (1999), a desnutrição, a perda de peso são comuns nas doenças inflamatórias intestinais (DII), em especial na DC. Entretanto estudos recentes apontaram que muitos pacientes em remissão apresentam bom estado de nutrição, alguns até com sobrepeso e obesidade (HARTMANN, ELIAKIM, SHAMIR, 2009). Essa contradição confirma o resultado do estudo, porém necessita de uma ampla pesquisa, pois no presente não foi verificado os exames laboratoriais nem qual o tipo de medicamento utilizado.

TABELA 1- Dados descritivos com a media dos indicadores antropométricos , peso (P),altura (A) ,índice de massa corporal (IMC), circunferência muscular do braço (CMB) e prega cutânea tricipital (PCT)), Natal: 2013.

VARIÁVEIS	HOMENS	CLASSIFICAÇÃO	REFERÊNCIA
P (kg)	65,6	-	-
Altura (m)	1,76	-	-
IMC (Kg/m^2)	21,2	Eutrofia	OMS, 1997
CMB (cm)	24,8	Depleção moderada	Frisancho, 1981
PCT (mm)	14,75	Eutrofia	Frisancho, 1990

VARIÁVEIS	MULHERES	CLASSIFICAÇÃO	REFERÊNCIA
P (kg)	65,6	-	-
Altura (m)	1,63	-	-
IMC Kg/m	25	Sobrepeso	OMS, 1997
CMB (cm)	23	Boa nutrição	Frisancho, 1981
PCT (mm)	15,4	Eutrofia	Frisancho, 1990

GRÁFICO 3 – Sinais e sintomas

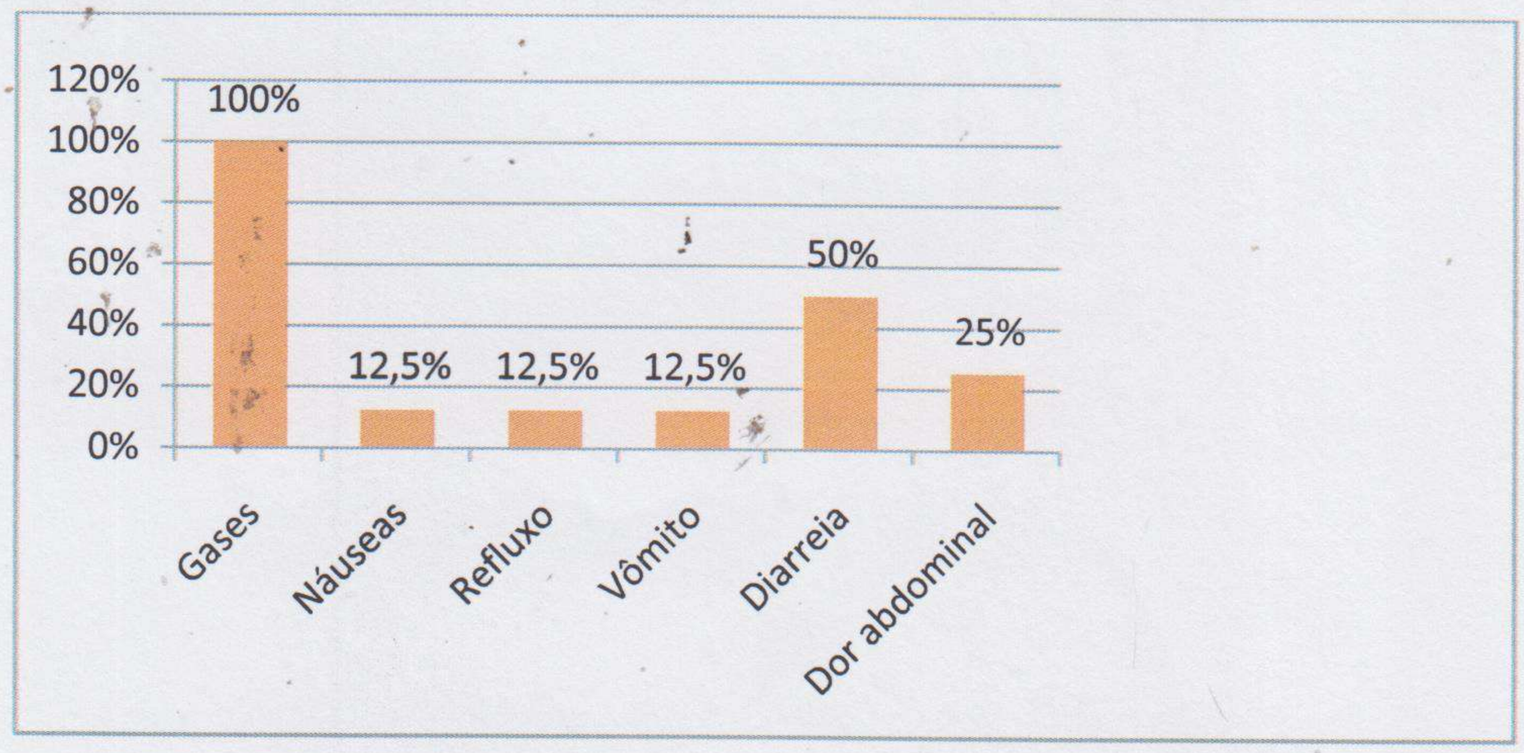
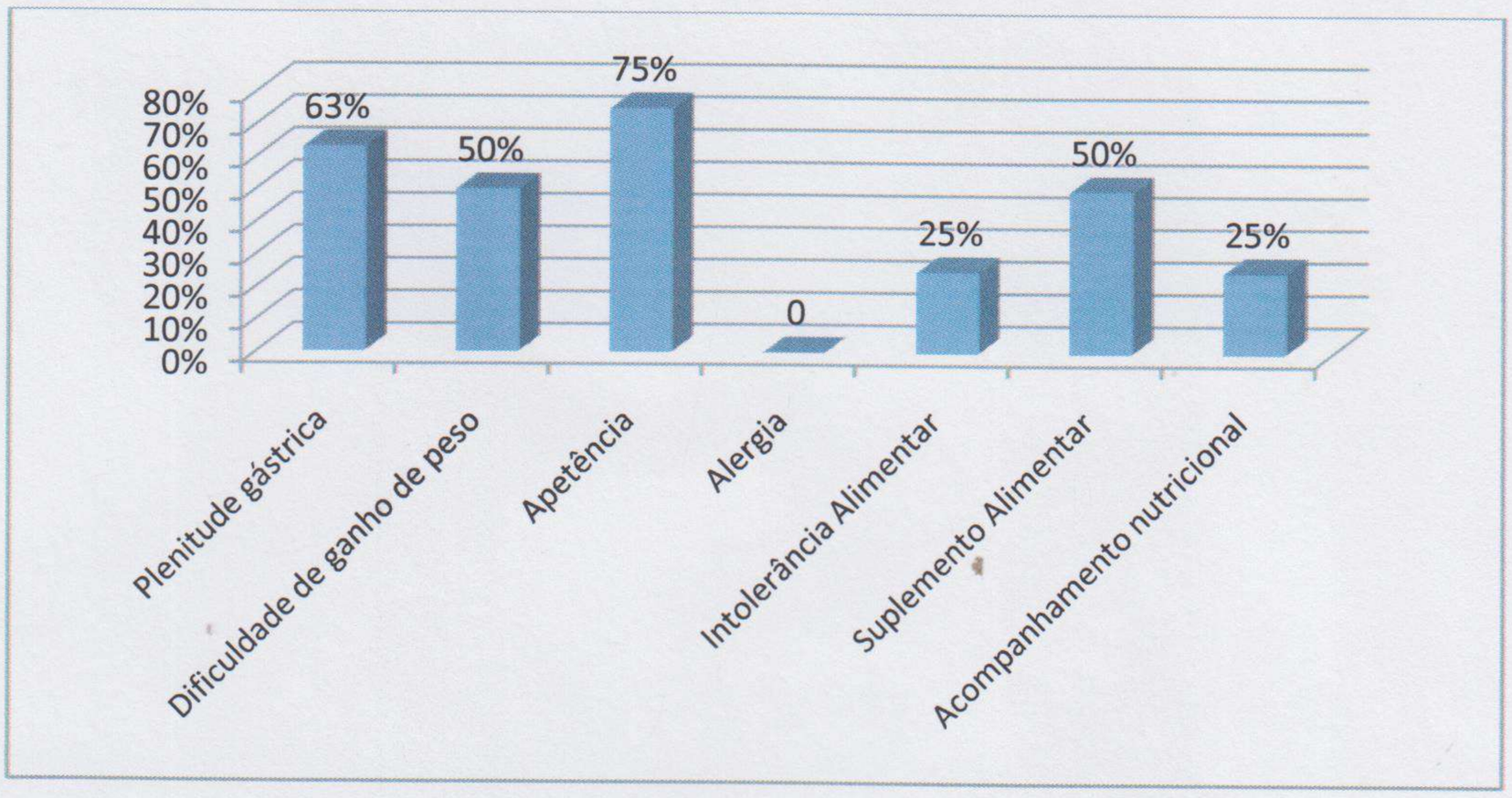


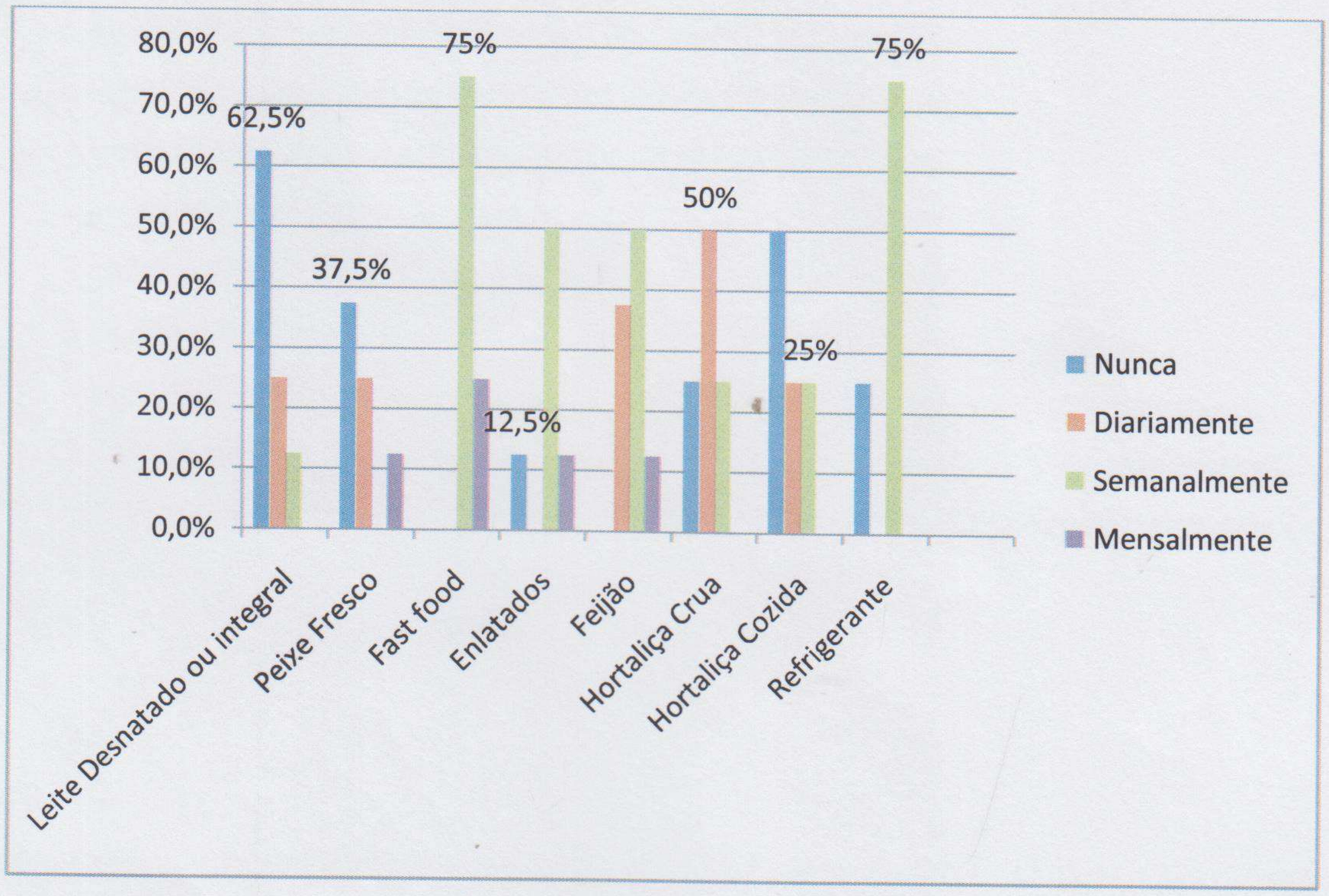
GRÁFICO 4 – Descrição do histórico alimentar



No gráfico 3 mostrou que a diarreia é um sintoma presente em 50% dos pacientes e foi referido que no período de crise aguda ela vai de 5 a 11 episódios de evacuações. Em estudo, Stange et al. (2006), diz que a diarreia é o sintoma mais comum na DC e pode chegar até 6 semanas. A apetência (gráfico 4) é presente em 75% dos casos, entretanto 63% apresentou plenitude gástrica Em seus estudos, Hans et al., 1999, afirmou que os pacientes evitam comer por causa do desenvolvimento da dor e distensão abdominal. Tárrago, Maestu, de La Torre (2008), confirma que o uso dos medicamentos também pode levar ao desconforto ou dispepsia. Essa dificuldade da ingestão de alimentos ocasiona emagrecimento e desnutrição. O horário de melhor ingestão referido na pesquisa é no almoço (75%) e 50% realiza 5 refeições ao dia. Isso é um dado importante para elaboração de dietas para esses pacientes uma vez que o maior aporte calórico deve ser distribuído no almoço, confirmando o que diz o Guia Alimentar da População Brasileira (2008).

UNI-RN

GRÁFICO 5 - Questionário de Frequencia Alimentar (QFA), baseado no modelo de Shichieri, 1998, para análise do consumo alimentar.



De acordo com o Questionário de Frequência Alimentar (QFA), no gráfico 5, observou o baixo consumo baixo consumo de leite em 62,5% dos pesquisados. A lactose foi citada em 25% dos casos de intolerância alimentar. Segundo o Guia Alimentar da População Brasileira (2008) o leite é a principal fonte de cálcio da alimentação, nutriente fundamental para a formação e manutenção da massa óssea. Entretanto, quase metade da população brasileira não tolera a lactose. Pironi e cols. (1988) observaram numa pesquisa com ingestão de lactose que 70% dos portadores de Crohn manifestaram má absorção. Já um estudo no Canadá mostrou que pequenas quantidades de lactose nesses pacientes não levam ao desconforto nem agravamento da doença e que cada paciente deve receber orientação individualizada de acordo com suas necessidades. (CURY, MOSS, 2011). Acredito numa avaliação precisa, individualizada quanto a consumo de leite (exceto para os intolerantes) por se tratar de um alimento rico em cálcio uma vez que esse mineral não muito bem absorvido devido ao uso de medicamentos.

Notou se o baixo consumo de peixe fresco em 37.5% dos pacientes, que é um alimento rico em ferro, além de conter ácidos graxos ômega-3. Pesquisas recentes tem

demonstrado o efeito antiinflamatório do Ômega 3 (ASLAN, 1992), portanto a importância do seu consumo.

Verificou-se o alto consumo de fast food (pizzas, salgadinhos) e refrigerantes em 75% dos pesquisados e enlatados (50%), consumindo semanalmente. O' Sullivan e O' Morain (2006) afirmaram que é possível uma correlação da DC com alguns alimentos industrializados, assim como Russel et al (1998), notou uma relação no aumento da incidência da doença com a adoção de hábitos alimentares ocidentalizada e fastfood. Esses alimentos são ricos em gorduras saturadas e sódio que acarreta riscos para a saúde.

A deficiência de ferro é a causa mais frequente de anemia nos indivíduos com doenças inflamatórias intestinais (NAYAR et al., 2006). Deve-se inserir na dieta de acordo com a aceitação do paciente, pois o seu consumo pode levar ao desconforto intestinal.

As hortaliças cruas tiveram um consumo maior (50%) que as hortaliças cozidas. As fibras presentes nas hortaliças cruas eleva o grau de diarreia (CURY, MOSS, 2011).

A pesquisa mostrou que os pacientes, de forma geral, apresentaram bom estado nutricional. O acompanhamento nutricional é de suma importância para prevenir, manter e/ou recuperar o estado nutricional. Para isso, é necessário que os profissionais tenham conhecimento da patologia, pois alguns prescrevem dietas extremamente restritivas, causando perda nutricional. É preciso outros estudos para traçar o perfil nutricional desses pacientes para que possa contribuir para uma melhora na qualidade de vida e que eles possam ter uma alimentação saudável e prazerosa.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER-WILLIAMS, J. Doença de Crohn. In: COELHO, J. C. U. Aparelho digestivo: clínica e cirurgia. 2. Ed. Rio de Janeiro, RJ: Medsi, p. 525-535, 1996.

ASLAN A. M.D. Triadafilopoulos GMD. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Am J Gastroenterol 1992;87:432-7.[Medline]

BARRET, J. C, et al. Wellcome Trust Case Control Consortuim. Genome-Wide association defines more than 30 distinct-susceptibility for Crohn's disease. Nat Genet. 2008; 40: 995-62

BEATTIE, R., et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with smallbowelCrohn's disease. Aliment Pharmacolther, 1994; 8(6): 609-15

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia alimentar para a população brasileira : promovendo a alimentação saudável / Ministério da Saúde, Secretariade Atenção à Saúde, . – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.210 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BIRRENBACH, T.; BOCKER, U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications.Inflamm B, 2004; 10:848-

BURGOS, M. G. P et al., Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, 2008;23(3), p. 184-9

CAMPOS, F. G. et al. Inflamatoryboewl diseases: principles of nutritional therapy. *Rev***HospClinFacMed** USP, 2002; 57(4): 187-98

CORREIA, J. P. **Gastroenterologia**. Lisboa: Fundação CalousteGulbenkian. 1986

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins**: patologia estrutural e funcional. 6. Ed. Rio de Janeiro. RJ: Guanabara Koogan, 2000.

CURY, D. B; MOSS, A. C. Doenças inflamatórias intestinais. Rio de Janeiro: Ed. Rubio, p. 1-162, 2011

DANESE, S.; SANS, M.; FIOCCHI, C. Inflammatory bowel disease: the rote of environmental factors. Autoimmunity Rev. 2004; 3:390-400

DERETIC, V. Links between autphagy, innate imunity, inflammation and Crohn's disease. 2009, 27:246-51

DE SOUZA, M. M..; BELASCO, A. G. S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal dos pacietnes portadores de doença inflamatória intestinal do estado do Mato Grosso. Ver. Bras. Coloproct., v. 3, p. 334-328, jul./set. 2008.

DICHI, I.; BURINI, R. C. Desnutriçãoprotéico-energética na doença inflamatória intestinal. Ver Bras Nut Clin, 1996; 11(I): 8-15

FIOCCHI, C. Susceptibility genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand? 2009, 226-35

FARIA, L.C.; FERRARI, M. L. A.; CUNHA, A. S. Aspectos clínicos da doença de Crohn em um centro de referência para doenças intestinais. **GED**, v. 23, n. 4, p. 151-163, jul./ago. 2004.

FISHER, R. L. Wasting in chronc gastrointestinal diseases. Nutr. 1999; 129 (15 suppl): 252s-5

FLORA, A. P. L.; DICHI, I. Aspectos atuais na terapia nutricional da doença inflamatória intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 21, n. 2, p. 131-137, 2006

GABURRI, P. D. et.al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: estudo de 60 casos. ArqGastroenterol 1998; 35: 40-6

GISBERT, J. P.; GOMOLLÓN, F. Inflammatory bowel diseases: a disease of modern times? Is incidence still increasing? World J. Gastroenterol, 2008; 14:5491-8

GRIFFTHS, A. M. Doença intestinal inflamatória. In: Shils, ME, Olson J, Shike M, ROSS, A. C. Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. Ed. 9, Sãp Paulo, Manole, 2003 p. 1221-9

HAN, P. D. et al. Nutrition and inflammatory bowel disease. GastroenterolClin North Am, 1999; 28: 423-43

HANAUER, S. B. Doença inflamatória intestinal. In: BENNETT, J. C.; PLUM, F. Cecil – Tratado de medicina interna. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 782-791

JANOWITTZ, H. E. Doenças inflamatórias do intestino. In BEESON, P. B.; McDERMOTT, W. Tratado de Medicina interna de Cecil-Loeb. Rio de Janeiro: Interamericana, p. 1587-1606, 1977

JÚNIOR, P. E. P, et al. Moléstia inflamatória intestinal. In: Waitzberg D. L. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 3. Ed. São Paulo, Atheneu, 2001. P. 1361-70

KODA, Y. K. L. et al. Doença de Crohn. In: BARBIERI, D. KODA, Y. K. L. **Doenças gastroenterológicas em pediatria**. São Paulo: Atheneu, p. 295-309, 1996

KOLOSKI, N. A.; BRET, L.; RADFORD-SMITH, G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. World J. Gastroenterol, 2008; 14:165-73

LICHTENSTEIN, G. R.; HANAUER, S. B; SANDBORN, W. J. Management of Crohn's disease in adults, Am J. Gastroenterol., 2009; 104(2), 464-484

LUCENDO, A. J.; REZENDE. L. C. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. Wold J. Gastroenterol. 2009; 15(17): 2081-2088

MAGALHÂES, A. F. N. Doença de Crohn. In: DANI, R; CASTRO, L. P. Gastroenterologia clínica. 3. Ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, p. 765-777, 1993

MISZPUTEN, S. J. Doença inflamatória intestinal e tabagismo. **Arq. Gastroenterol**., v. 33, n. 1, p. 1-2, jan./mar. 1996a

MISZPUTEN, S. J. Doenças inflamatórias intestinais. In: Miszputen SJ, Ed. Guia de gastroenterologia. São Paulo: Nestor Schor, 2002. P. 217-31

NAYAR, D. M. et al., Toxicmegacoloncomplicating Escherichia coli infection. Infect 2006; 52(4)103-6

NETTO, M. B. Doença de Crohn. In: PORTO, J. A. F. Clínica das doenças intestinais. Rio de Janeiro, RJ; São Paulo, SP: Atheneu, p. 122-145, 1976

ORHOLM, M. el al. Familial ocairence of inflammatory bowel disese. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 84-8

O'SULLIVAN, M.; O'MORAIN, C. Nutrition in inflammatoryboweldiasease. Best Pract Res ClinGastroenterol 2006; 20(3): 561-73

PARSLOW, T. G; et al. Doença auto-imune. Imonologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004; p. 406-409

PARKES, M. et al., Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. Nat Genet, 2007; 39:830-2

PINTO, at al. Moléstiainflamatória intestinal. In: Waitzberg, D. L, ed. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª Ed. São Paulo: Atheneu; 2001. P. 1361-80

QUILICI, F. A. et al. Doenças inflamatórias intestinais idiopáticas (DII): diagnóstico e tratamento clínico. GED, v. 13, jan./mar. 2008.

SARTON, R. B. Targeting enterie bacteria in treatment of inflammatory bowel disease: why, how and when. CurrOpinGastroenterol, 2003; 19 (4): 358-65

SICHIERI, R. Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. Nutr Res. 1998; 18(10):1649-59.

STANGE, E. F. et al. European evidence bsed consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006; 55 (Suppl 1): i1-i5

SGANZERLA, V. Diagnóstico definitivo: os exames ganham tecnologia cada vez mais sofisticada e ajudam os médicos a dar o resultado sobre Crohn e Colite. **Revista da Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn,** São Paulo, ano VI, n. 26, inverno 2006. 26 p.

SHOFFEN, J. P. F; PRADO, I. M. M. Aspectos epidemiológicos e etiológicos da doença de Crohn. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 4, n. 1, p. 73-80, jan./abr. 2011.

SOUZA, M. H. L. P. et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e retoculite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário de sudeste do Brasil. Arq. Gastroenterol., v. 35, n. 4, p. 237-239, out./dez. 1998.

STEINWURZ, F. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn. ARqGastroenterol, 1998; 35(4): 237-9

STEVENS, A.; LOWE, J. O trato alimentar. **Patologia**. 2. ed. São Paulo: Manole, p. 247-248, 2002 .

TÀRRAGO, C. P.; MAESTU, A. P.; LA TORRE, A. M., Tratamiento nutricional em La entermedade inflamatória intestinal. NutrHosp, 2008; 23: 417-27

TAYLOR, K. D.; YANG, H.; ROTTER, J. I. Inflammatory bowel disease: II. Gene mapping. **Mol Genet Metab**, United States, v. 74, n. 1, p. 22-44, 2001

TRAVIS, S. P. L, et al.,European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. p. 16-35 Gut, 2006

VASCONCELLOS, D. **Gastroenterologia prática**. 5 ed. São Paulo, SP: Sarvier, p. 175-184, 1998

VAN LIMBERGEN, J. et al., Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel, 2007; 13:338-55

AVALIAÇÃO HISTOMOFOMÉTRICA DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS À MUCOSITE INTESTINAL COM SUPLEMENTAÇÃO DE *UNCARIA TOMENTOSA*

EVALUATIONOFMICEUNDERGOINGHISTOMOFOMÉTRICAMUCOSITISBOWELWITHSUPPLEMENTATION*UNCARIA TOMENTOSA*

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da *Uncaria tomentosa* na mucosite intestinal induzida em camundongos. **Métodos:** O experimento foi realizado durante 10 dias com 16 camundongos machos da linhagem *Swiss*, com idade 02 meses, peso médio de 30 a 45g alocados em 04 grupos. Grupo controle recebeu por gavagem2,5mL/dia de água durante os 09 dias de estudo; o grupo metrotexato recebeu 2,5mg/kg de Metotrexato nos 03 últimos dias consecutivos do experimento por dose subcutânea e 2,5mL/dia de água por gavagem. O grupo *Uncaria tomentosa* recebeu 0,4mL do referido fitoterápico na concentração de 0,24g (*Uncaria tomentosa*)/0,4mL do suplemento, durante os 09 dias do experimento. O grupo *Uncaria tomentosa* + metotrexato recebeu por gavagem 0,4mL/dia do suplemento nos 09 dias e 0,25mL/kg de Metotrexato seguindo o protocolo de mucosite.Todos receberam ração padrão e água *ad libitum*. No 10º dia de experimento, os animais foram sacrificados, e através de laparotomia retirou-se os três segmentos do intestino delgado e foi coletado 3 cm de cada segmento para confecção das lâminas. O peso dos animais foi aferido no final de cada dia do experimento. Foram feitas a leitura de 10 vilosidades e 10 criptas em microscópio óptico com objetiva milimétrica calculando-se a média através do software Excel versão 2007. **Resultados:** O grupo suplementado com o fitoterápico e o grupo tratado tiveram perda de peso. A média das vilosidades e criptas dos grupo*Uncaria tomentosa* e *Uncaria tomentosa* + mucosite foram menores em relação ao grupo controle. **Conclusão:** A suplementação do fitoterápico não apresentou função preventiva na mucosite intestinal induzida.

Palavras-chave: Inflamação intestinal,*Uncaria Tomentosa,* metotrexato, nutrição.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of UncariaTomentosa in mucositis induced intestinal of mice.**Methods;** The experiment was conducted over 09 days with 16 male mice of the Swiss strain, aged 02 months, middle-weight 30g to 45g and allocated into 04 groups. Control group received by gavage, 2.5mL/day of water during 10 days of study. Methotrexate group received 2.5mg/kg of Methotrexate in the 03 last consecutive days by subcutaneous dose of the experiment and 2.5ml/day of water by gavage. The group UncariaTomentosa received 0.4mL said phytotherapeutic concentration of 0.24g (uncariatomentosa)/0.4 supplement, during 09 days of the experiment. The group UncariaTomentosa + methotrexate received by gavage 0.4mL/day supplement in 09 days and 0.25mL/kg of Methotrexate following the protocol mucositis. All received standard chow and water *ad libitum.* On the 10th day of the experiment, the animals were sacrificed, and through laparotomy withdrew the three segments of the small intestine, was collected 3cm of each segment to make the blades. The weight the animals was measured the end each day of the experiment. It has been done a reading 10 villus and 10 crypts in optical microscope with millimeter objective calculating the average by software Excel 2007 version.**Results:** The group supplemented with phytotherapeutic and the treated group has weight loss. The average of the villi and crypts of the group uncariatomentosa and uncariatomentosa + mucositis were lower compared to control group.**Conclusion:**The supplementation of phytotherapeutic no preventive effect on induced intestinal mucositis

Keywords: Intestinal Inflammation, UncariaTomentosa, methotrexate, nutrition.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a importância da fitoterapia nos cuidados com a saúde mediante resolução sugerindo ser uma alternativa viável, particularmente para populações de países em desenvolvimento. No Brasil, paralelamente, a fitoterapia é institucionalizada mediante recomendação interministerial e resolução do Ministério da Saúde condicionando o uso de plantas medicinais no Sistema Único de Saúde, estudos de caracterização de princípios ativos, mecanismos de ação das drogas, dentre outras investigações científicas[1].

A *Uncaria tomentosa* é uma planta indígena da floresta Amazônica e de outras áreas tropicais da América do Sul e Central. Os estudos científicos dessa planta foram iniciados nos anos 70, quando Klaus Klepinger, um jornalista e etnologista independente de Innnsbruck, Áustria, organizou o primeiro trabalho definitivo com a *Uncaria tomentosa*. Estudos mostram que os extratos dessa planta têm aplicação no tratamento de doenças inflamatórias crônicas como asma, cirrose, febres, gastrites, úlceras, diabetes, reumatismo, artrites, inflamação urinária e câncer[2].

Os agentes antineoplásicos atualmente utilizados, em particular os citotóxicos, afetam o processo de divisão celular, tendo assim ação antiproliferativa, esses agentes irão afetar todos os tecidos normais que se divide rapidamente, tal como o intestinal, causando assim lesão do epitélio do sistema digestório[3].O aspecto clínico da mucosite intestinal varia de eritema, ulceração até dor em um crescente contínuo sendo que alguns pacientes podem apresentar a mucosite limitada a placas eritematosas pouco sensíveis enquanto outras áreas extensas de ulceração dolorida recoberta por pseudomembrana esbranquiçada[4].

Estudos mostram queometotrexato(MTX), medicamento utilizado desde 1950 para o tratamento de algumas doenças como o câncer pela sua ação antitumoral, em intestinos humano demonstram que há uma redução transitória nas mitoses das células[5]. A inflamação intestinal decorrente dos efeitos do quimioterápico pode ser minimizado por alguns agentes naturais, por sua ação antitumoral e imunomoduladora, reduzindo pouco o estímulo antigênico e melhorando o bem estar do indivíduo e o controle da doença[6].

Diante do exposto, o presente trabalho tem como finalidade avaliar os efeitos da *Uncaria tomentosa* na mucosite intestinal, a fim de trazer dados significativos sobre esse fitoterápico para os reais benefícios de seu uso clínico. O embasamento científico para a aplicação clínica, bem como para os avanços das pesquisas que podem agregar valores na prevenção da inflamação na mucosa intestinal acarretada pelo tratamento quimioterápico.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

- Analisar os efeitos da *Uncaria tomentosa* na mucosite intestinal induzida em camundongos.

Objetivos Secundários

- Verificar as mudanças no estado ponderal dos grupos de animais;
- Realizar a suplementação com *Uncaria tomentosa* em camundongos com mucosite intestinal;
- Induzir a mucosite intestinal nos grupos de animais específicos;
- Avaliar o efeito da suplementação da *Uncaria tomentosa* na morfologia intestinal de camundongos com mucosite intestinal.

MÉTODO

Animais e dieta

O referido ensaio experimental, onde o pesquisador realiza uma (ou mais) intervenção direta sobre os sujeitos da pesquisa. Realizado com camundongos machos da linhagem *swiss* do biotério do Centro Universitário do Rio Grande do Norte (UNI-RN) com 16 camundongos machos da em idade média de 02 meses, o que os classifica como camundongos jovens, com peso médio aproximadamente de 30-45g, mantidos em gaiolas apropriadas de polipropileno durante todo o experimento, permanecendo sobre temperatura controlada em torno de 25°C± e um ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo alimentados com ração comercial padrão para roedores da Purina® e com acesso livre a água.

Delineamento do grupo de estudo

Os camundongos foram divididos em 04 grupos (n=4/grupo) e submetidos a 10 dias de experimento,os grupos que não foram suplementados com o fitoterápico, utilizaram 0,4 mL da água para manter o mesmo protocolo dos animais suplementados.

Os grupos suplementados com *Uncaria tomentosa* receberam por gavagem0,4mL do referido suplemento na concentração de 0,24g (unha de gato) / 0,4mL (dose do suplemento) sendo este procedimento feito durante nove dias do experimento.

Purina®: Presence Ratos e Camundongos. Ministério da Agricultura Alimentação Animal. Brasil.

Grupo 1 - Grupo controle: foi oferecido ração comercial e água *at libitum* durante os nove dias de experimento e realizada, por gavagem, a administração de 0,4mL de água;

Grupo 2 - Grupo mucosite: foi oferecido ração comercial e água *at libitum* durante os nove dias de experimento e realizada, por gavagem, a administração de 0,4mL de água. Este grupo foi submetido à indução da mucosite intestinal através do medicamento metotrexato (2,5mg/kg/dia) de acordo com o protocolo de mucosite nos 03 últimos dias consecutivos do experimento;

Grupo 3 – Grupo *Uncaria tomentosa*: administrou-se por gavagem0,24g do fitoterápico *UncariaTomentosa* em0,4 mL/dia do suplemento durante os nove dias de experimento. A ração comercial e a oferta de água foram *at libitum*.

Grupo 4 – Grupo *Uncaria tomentosa* mais Mucosite: os animais deste grupo tiveram o mesmo procedimento do grupo anterior acrescido do medicamento metotrexato (2,5mg/kg) nos 3 últimos dias do experimento (de acordo com o protocolo de mucosite).

FIGURA 1:Representação esquemática do estudo ilustrando os protocolos de tratamento dos diferentes grupos. Grupo 1 é o grupo controle. Grupo 2 recebeu 2,5mg/kg de Metotrexato nos 03 últimos dias consecutivos do experimento por dose subcutânea e foi como controle positivo. O grupo 3 recebeu por gavagem 0,4 mcL de *Uncaria tomentosa* nos 09 dias do estudo. Grupo 4 recebeu por gavagem 0,4 mcL da *Uncaria tomentosa* nos 09 dias do estudo e 2,5mg/kg de Metotrexato nos 03 últimos dias consecutivos do experimento por dose subcutânea. Todos os animais foram sacrificados 24 horas após o término da suplementação da *Uncaria tomentosa* e/ou do recebimento do metotrexato.

Desenho amostral



UNI-RN

Suplementação

Para a suplementação dos animais foi utilizado o fitoterápico *Uncaria tomentosa*, doação da farmácia de manipulação Ao Pharmacêutico. A erva foi suplementada por gavagemna quantidade de 0,4mL do extrato seco contendo 0,24g de *Uncaria tomentosa*, durante os 09 dias nos grupos em tratamento.

Protocolo de indução à mucosite

O metotrexato do laboratório Libbs Farmacêutica® com concentração 50mg/2mlfoi doado pela Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer, Natal (RN), Brasil. Para a administraçãocorreta da dosagem do metotrexato nos animais foi retirado 0,7mL do fármaco e diluído em 2,52mL de água bidestilada e esterilizada. Os animais do grupo 2 e 4 receberam 2,5mL/kg subcutânea (sc) de metotrexato (já diluído)/dia, durante os 03 últimos dias consecutivos do experimento para a indução da mucosite intestinal de acordo com odescrito na literatura[7,8,9].

Avaliação da massa ponderal e consumo alimentar

A massa corporal dos animais foi aferida durante todos os dias do ensaio experimental. Também foi observado o consumo alimentar e a hidratação (pesagem da ração e mensuração da água consumida). Estes tiveram a sua massa corporal pesada em balança digital Toledo®, modelo 9094C/4, Brasil.

Sacrifício dos animais

Os animais foram sacrificados 24h após a última suplementação com *Uncariatomentosa*e uso do metotrexato por deslocamento cervical. Os animais foram anestesiados previamentecomquetamina (130mg/Kg) e xilazina (0,3mg/Kg). Após o deslocamento cervical, foram submetidos à laparotomia para retirada do fígado e do intestino delgado nos três segmentos (duodeno, jejuno e íleo). Ambos foram conservados em formol a 10% para cortes histológicos.

Farmacêutica®: Rhobiforma Indust. Farmaceutica LTDA. Hortolândia/SP. Brasil

Análise histomorfométrica

Para a análise histomorfométrica foram coletados 3 cm dos três segmentos do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo)para análise da morfologia desses epitélios, os mesmos foram fixados em formol a 10%. Os fragmentos foram retirados do formol e colocados em álcool 70% e posteriormente parafinizados. As lâminas foram preparadas com o material intestinal no Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. A seguir, foram realizados cortes histológicos de 5μm de espessura e foram fixados a lâminas de vidro e pré-coradas com hematoxilina e eosina. As lâminas foram codificadas e enumeradas de acordo com os grupos em tratamento. As leituras de todas as lâminas foram realizadas em microscópio óptico com objetiva milimétrica da marca Olympus, no Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Para a padronização da leitura das lâminas, 10 vilosidades e 10 criptas adjacentes às vilosidades foram visualizadas para a quantificação em comprimento e profundidade respectivamente, através de uma ocular milimetrada com aproximação de 10x. A medida dasvilosidades foi verificada considerando desde o ponto de encontro entre duas vilosidades até aregião apical da vilosidade mensurada, e as criptas intestinais foram definidas como o ponto de encontro entre dois vilos medidos até o início da camada submucosa (BELARMINO FILHO, 2010). Uma média dos vilos e criptas foram calculadas posteriormente através do software Excel versão 2007.

RESULTADOS

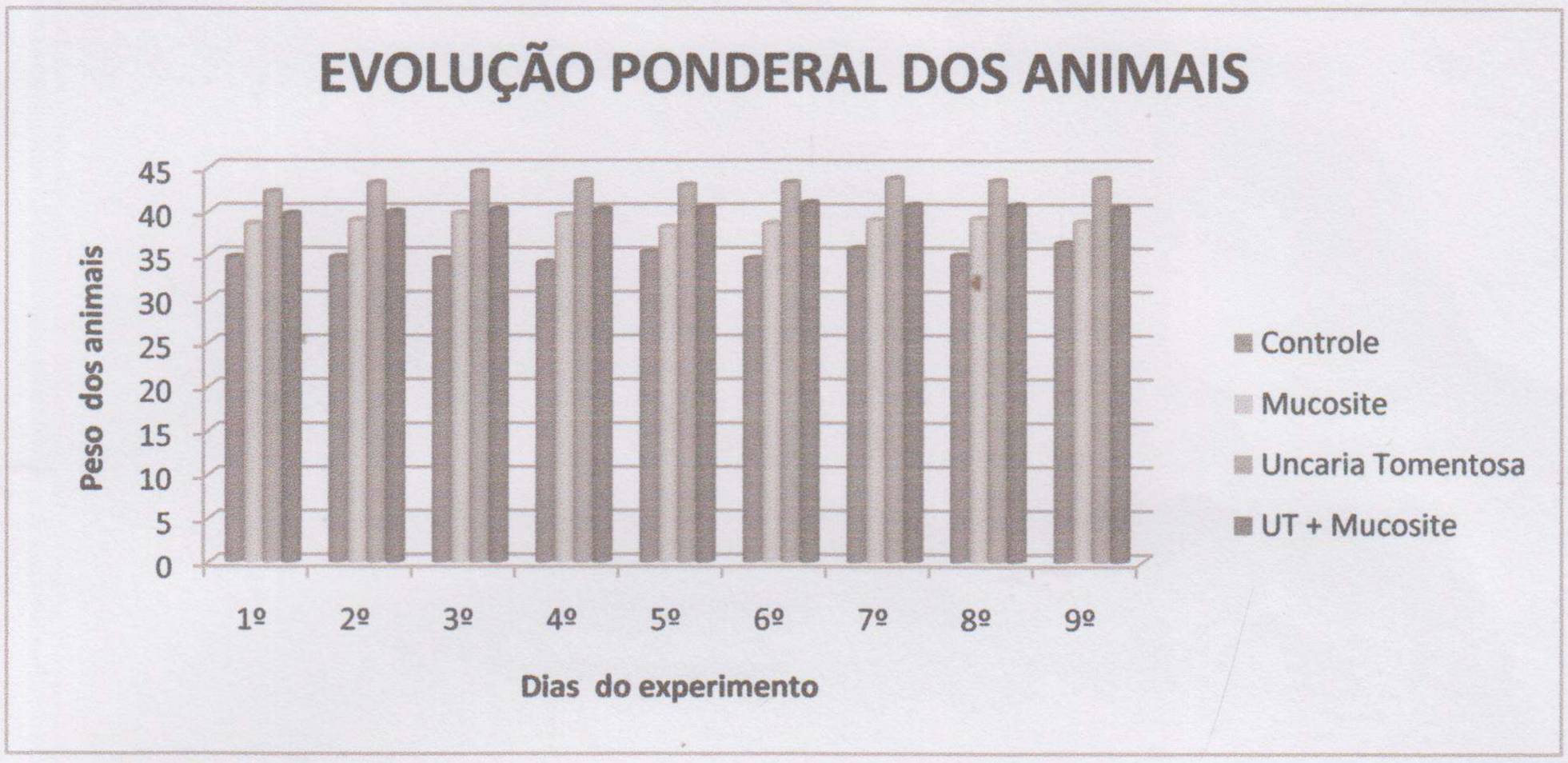
Evolução ponderal dos animais

Observou-se que o grupo controle teve um ganho de peso favorável, ou seja, continuou crescendo constantemente, com média de peso inicial de 34,8 e peso final de 36,4. O grupo mucosite apresentou ganho de peso de 0,2 gramas. O grupo Uncaria tomentosa apresentou ganho de peso até o terceiro dia do experimento, seguindo de diminuição ponderal nos demais dias, com média de peso inicial de 42,3g, chegando ao final do experimento com média de peso de 41,3.

Toledo®: Industrial de Balanças LTDA. Brasília. Brasil

O grupo Uncaria Tomentosa com o medicamento, apresentou ganho de peso regular até o primeiro dia da indução a mucosite intestinal, e em seguida uma diminuição, chegando a uma perda de 0,5g total no final do experimento (Figura 2).

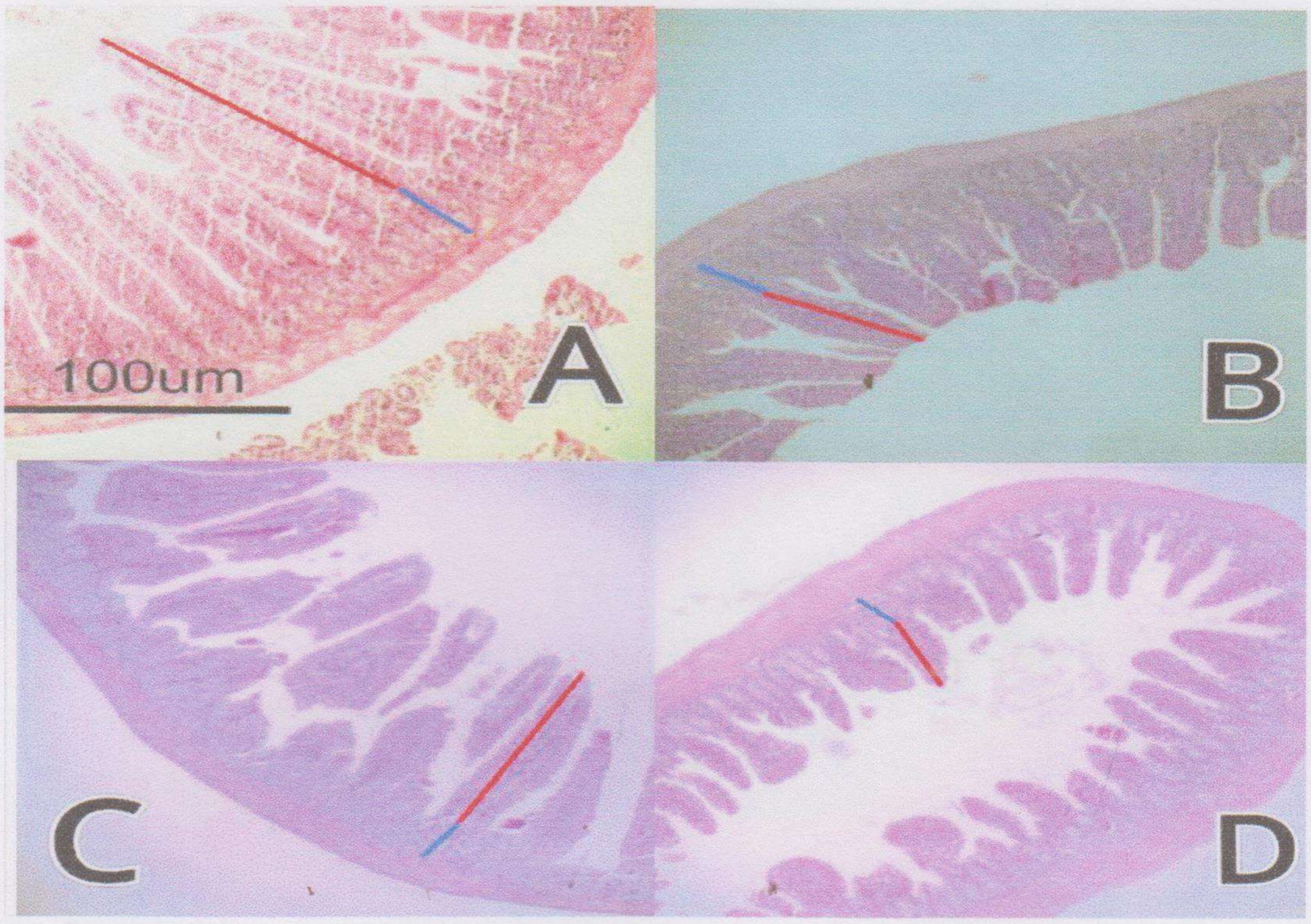
Figura 2. Distribuição da massa corporal dos grupos experimentais. Resultado da coleta de dados do estudo experimental, 2013.



Analise histomorfométrica

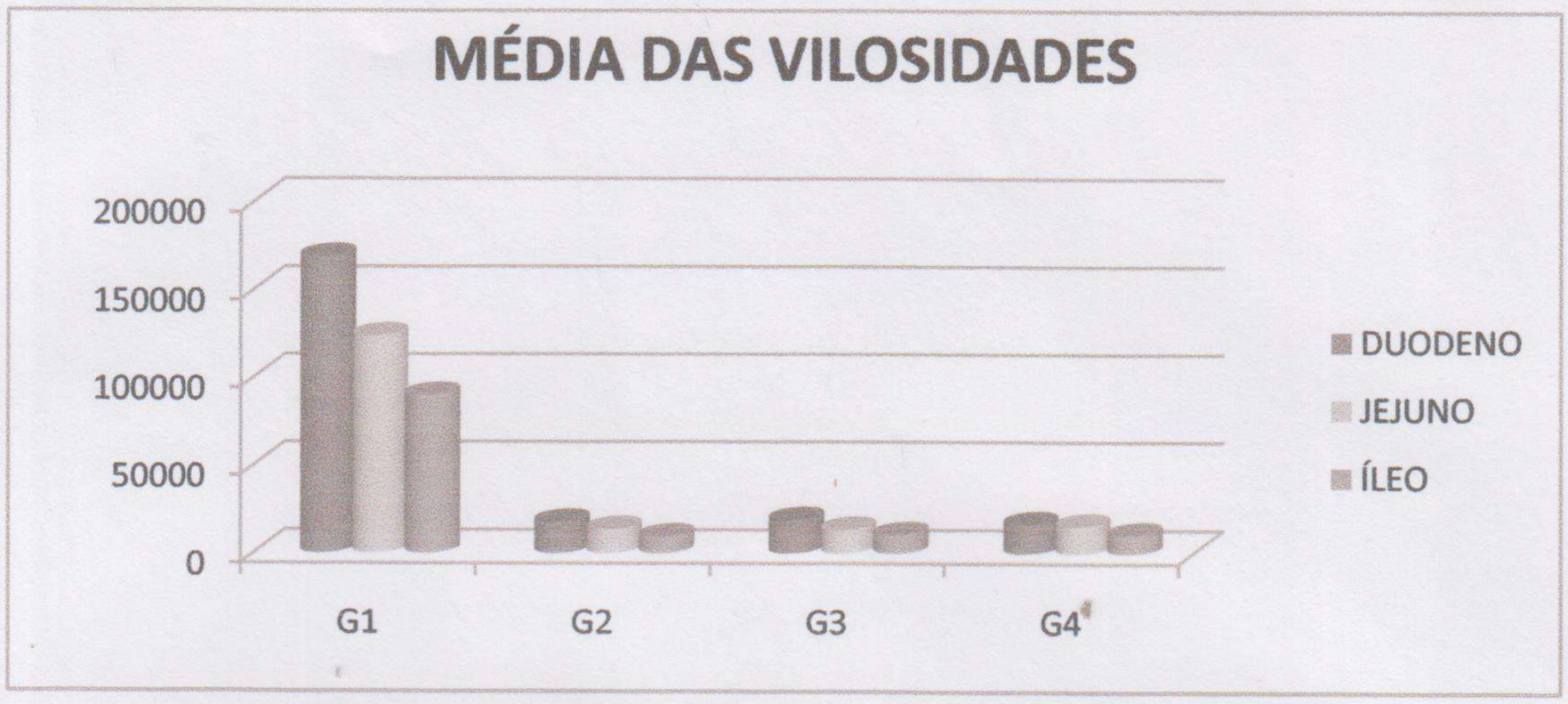
O grupo controle apresentou a mucosa intestinal do duodeno íntegra, não havendo evidências de agressão inflamatória do epitélio das vilosidades. Observou-se que o grupo mucosite, que recebeu a indução da mucosite intestinal através do medicamento metotrexato nos 3 últimos dias do experimento, teve o comprimento das vilosidades menor em relação ao grupo controle e aos demais grupos (Figura 3).

Figura 3: Imagem das lâminas do segmento duodeno dos quatro grupos estudados. (A) Grupo controle com o comprimento da sua vilosidade em vermelho e a profundidade da cripta em azul. (B) Grupo Mucosite com o comprimento da sua vilosidade em vermelho e a profundidade da cripta em azul. (C) Grupo Uncaria Tomentosa com o comprimento da sua vilosidade em vermelho e a profundidade da cripta em azul. (D) Grupo Uncaria tomentosa mais metotrexato.



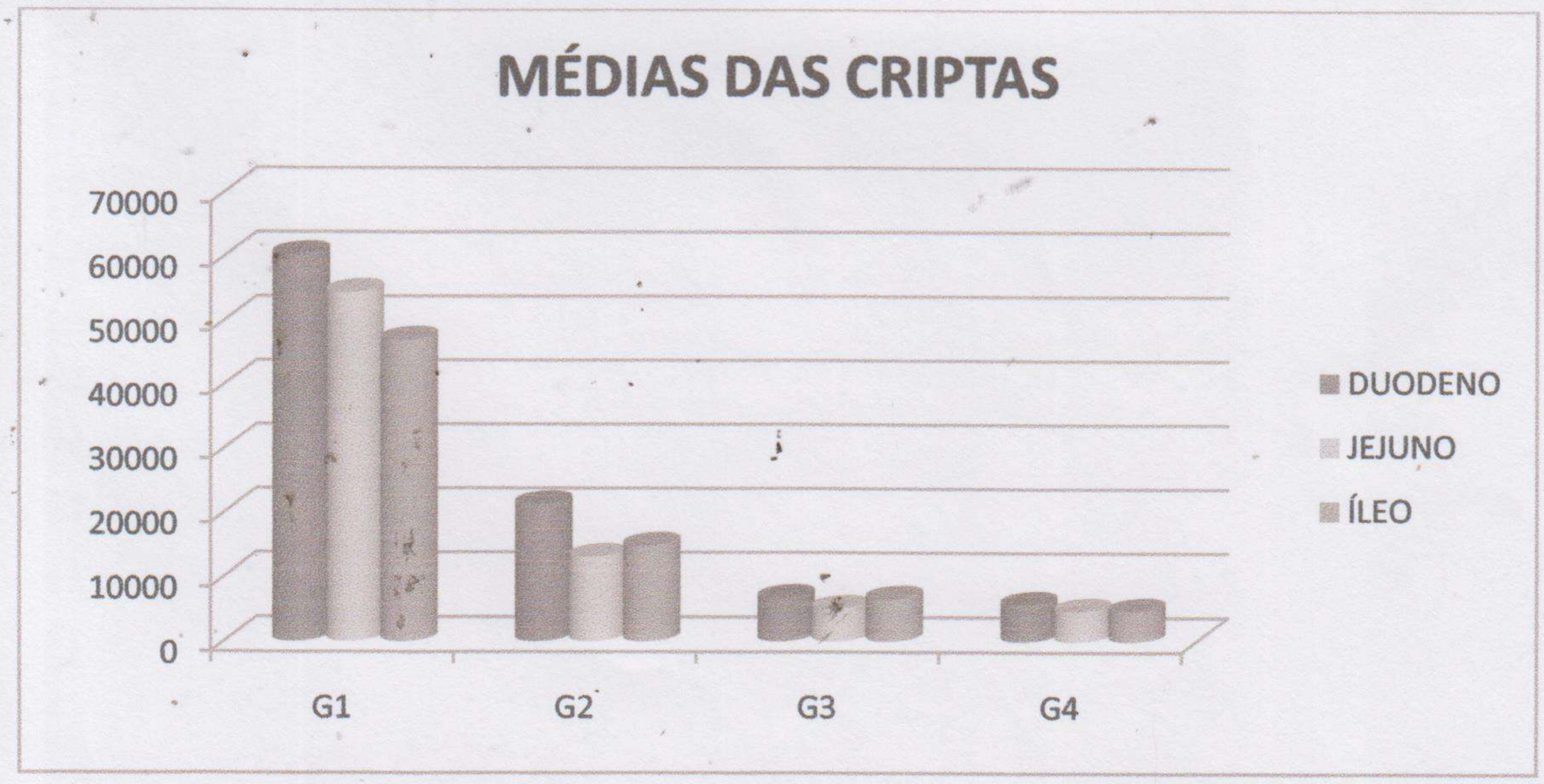
Os animais do grupo *Uncaria Tomentosa,* apresentaram vilosidades intestinais menores quando comparadas ao grupo controle, porém maioresquando comparadas ao grupo *Uncaria Tomentosa* com indução a mucosite, grupo este que apresentou comprimento dos seus vilos semelhante ao grupo mucosite(Figura 4).

Figura 4: Distribuição das médias das vilosidades intestinais dos camundongos. Resultado do estudo experimental, 2013.



Em relação à profundidade das criptas dos diferentes grupos de estudo, o grupo controle teve como esperado a maior profundidade em relação aos demais grupos. O grupo mucosite teve a profundidade de suas criptas maiores que os grupos suplementados com o fitoterápico e o grupo tratado. Os grupos*Uncaria Tomentosa* mais mucosite e mucosite obtiveram resultados semelhantes, com a profundidade das criptas visivelmente diminuídas (Figura 5).

Figura 5: Distribuição das médias das vilosidades intestinais dos camundongos. Resultado do estudo experimental, 2013.



DISCUSSÃO

O metotrexato muito usado no tratamento anti câncer pela sua ação antitumoral. Devido sua principal ação inibitória na síntese de DNA, impossibilitando a função normal da enzima diidrofolatoredutase. A diminuição do folato intracelular, acarreta na depreciação da síntese de DNA, impedindo a multiplicação e divisão das células[5]. Danos ao organismo pela sua toxicidade do metotrexato foram encontrados no trato gastrointestinal. A sua ação no organismo promove alguns efeitos colaterais indesejáveis no intestino delgado, já descritos, resultado da diminuição da área de absorção intestinal com a utilização do metotrexato em ratos promove a redução nas células intestinais dos animais[8].

O modelo experimental da mucosite intestinal induzida tratada com *Uncaria Tomentosa* em relação ao estado ponderal dos animais é possível observar uma interação negativa do fitoterápico com o fármaco indicando a possibilidade de que estimulam à perda de peso, como também o grupo somente suplementado com o fitoterápico que obteve perda de peso, possivelmenterelacionada a um menor consumo de ração, ou ainda à algum dano que o medicamento possa causar no intestino dos animais.No estudo de Augusto[10], foram utilizados 40*hamsters* divididos em grupos de 10 camundongos, cada grupo recebeu a também suplementação por gavagem da *Uncaria tomentosa*. Todos os grupos perderam peso. Foi a partir do 2º dia de experimento quando houve a segunda dose de *Uncaria tomentosa* que os animais dos grupos experimentais começaram a perder peso, após o segundo dia de infusão do medicamento a perda de peso foi acentuada no grupo tratado. Esse estudo corrobora com o estudo atual.

No estudo de Carneiro-filho et al, 2004[8],amucositeintestinal induzida por antineoplásicos, demonstrou que o tratamento com metotrexato em ratos induziu uma importante atrofia de vilos com aumento das criptas, no duodeno, jejuno e íleodestes animais. Lima[11],administrou diferentes doses subcutâneas de metotrexato (1,5, 2,5 e 3,5 mg/kg), durante três dias consecutivos, em ratos, e observou lesões significativas nas mucosas intestinais quando comparadas aos animais normais, considerados como controle. A dose de 2,5 mg/kg produziu uma mucosite intestinal neste estudo. Do mesmo modo viu-se no experimento em estudo a diminuição da replicação celular nas vilosidades, atrofiando-as, em contra partida o aumento da profundidade das criptas, pela reação do organismo em estimular o seu crescimento, tentando compensar posteriormente a vilosidade danificada.

Rosa et al.[12], no resultado de seu estudo indica que um forte processo de hiperplasia com o objetivo de garantir a taxa de renovação das células aconteça a fim de compensar as perdas de células na região apical das vilosidades devido ao dano causado pelo medicamento. Observou-se que a *Uncaria tomentosa* suplementada no grupo que recebeu a administração do MTX, como também usada isoladamente, obtiveram a mesma resposta, possivelmente pode se constatar que a *Uncaria Tomentosa* não pode realizar replicação celular, como visto no estudo de Augusto, 2010[10], que nas doses e concentrações adequadas não foi possível prevenir o surgimento da mucosite.

CONCLUSÃO

Em conclusão a administração do fitoterápico *Uncaria Tomentosa* associado com metotrexato, não foi capaz de diminuir o dano intestinal pelo quimioterápico. Esse estudo lança as bases para investigação do papel potencial que a *Uncaria Tomentosa* possui prevenção ou não da mucosite intestinal, estudos devem ser realizados com alterações de dose, preparo e modo de administração deste fitoterápico.

REFERÊNCIAS

1. VATTINO, M.F.F; SILVA, N.O. Uncária tomentosa e a lesão renal aguda isquêmica em ratos. **Rev. Esc. Enfern USP**, São Paulo, v.45, n. 1, p. 194-198. 2011.
2. MARTINO,T.J.L.S; FRANCESCHELLI, S; LEONE, A; PIZZA, C; FEO, V. Proapoptotic effect of Uncariatomentosaextracts. **J Ethnopharmacol**, n. 107, p. 91-94.2006
3. MONTEIRO, M.C.S.A. **Restabelecimento da barreira morfo-funcional intestinal através da suplementação com glutamina, alanil-glutamina e peptídeos em camundongos com mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil**. 2008. Dissertação (mestrado em farmacologia) Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2008.
4. SCULLY, C.; EPSTEIN, J.; SONIS, S., Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. **Head Neck**, v. 25,n.12, p.1057-1070, 2003.
5. MOTA, M.L.S. **Avaliação dos efeitos do agente citoprotetoramifostina na mucosite oral e disfunção da barreira intestinal: Modelos experimentais em ratos e em pacientes portadores de câncer submetidos à quimioterapia antineoplásica**.

Dissertação (doutorado em farmacologia) Faculdade de medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. 2004.

6. CUNHA-LOPES, W.M. Associação de glutamina e probióticos no trofismo mucoso do cólon na peritonite experimental. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.** V. 38, n.1. Rio de Janeiro. 2007.
7. XIAN, C.J.; COUPER, R.; HOWARTH, G.S.; READ, L.C; increased expression of HGF and c-met in rat small intestine during recovery from methotrexate – induced mucosites. **British Journal of cancer**. V. 82, n. 4, p. 945-952, 2000.
8. CARNEIRO-FILHO, B. A. et al., glutamineanalogues as adjuntivetherapy for infecciousdiarrhea. **CurrinfectDis Rep.** V. 5, n. 2, p. 114-119,2003.
9. DADHANIA, V.P.; TRIPATHI, D.N.; VIKRAM, A.; RAMARAO,P.; JENA, G.B. Intervention of _-lipoic acid ameliorates methotrexate-induced oxidative stress and genotoxicity: A study in rat intestine. **Chemico-BiologicalInteractions**, n.183, p. 85-97, 2010.
10. AUGUSTO, M.J. Avaliação do Extrato de *Uncaria tomentosa* na Prevenção de Mucosite Oral Induzida: Estudo Experimental em Animais. **RevOdontolBras Central**, v.18, n. 48, p. 57-61. 2010.
11. LIMA, V. **Evidencias da Participação de TNF-α e COX-2 nas Mucosites Oral e Intestinal Induzidas Por 5-Fluoracil e Metotrexato em Animais.** 2004. [Doutorado]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2004.
12. ROSA, D.D.; SALES, R.L.; MORAES, L.F.S.; LOURENÇO, F.C.; NEVES, C.A.; SABARENSE, C.M.; RIBEIRO, S.M.R.; PELUZIO, M.C.G. Flaxseed, oliveandfishoilinfluenceplasmaticlipids, lymphocytemigrationandmorphometryofthe intestinal ofWistarrats. **Acta Cirurgica Brasileira**. n. 3, v. 25, 2010

UNI-RN

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

I. Escopo e política editorial

A **Nutrire** é um periódico quadrimestral que tem como objetivo divulgar pesquisas em nutrição humana com adequada qualidade metodológica, originalidade e relevância para as seguinte áreas:

- Alimentos
- Bioquímica da Nutrição
- Nutrição Clínica
- Nutrição Experimental
- Nutrição em Saúde Pública
- Nutrição e Atividade Física
- Nutrigenômica
- Segurança Alimentar e Nutricional

São aceitas submissões em português, inglês e espanhol de artigos que se enquadrem em uma das categorias abaixo:

- **Artigos originais:** estudos epidemiológicos, clínicos ou experimentais.
- **Relatos de caso:** artigos que relatem situações raras, intervenções pouco frequentes ou inovadoras, desde que, bem documentadas.
- **Artigos de revisão:** análise crítica ou sistemática da literatura que aborde um tema relacionado ao objetivo da revista.
- **Cartas ao editor:** documentos que abordem críticas, sugestões ou opiniões sobre artigos publicados na Nutrire.
- **Editorial:** na maioria das vezes, encomendado pelos editores, com o objetivo de discutir um tema ou artigo original, controverso ou interessante a ser publicado pela **Nutrire**.

Observação: Artigos que envolvam ensaios clínicos somente serão aceitos mediante apresentação do número de registro e base de cadastro (http://www.ensaiosclinicos.gov.br/about/) segundo normatização de ensaios clínicos da PORTARIA nº 1.1345, DE 2 DE JULHO DE 2008 do Ministério da Saúde do Brasil.

II. Processo de avaliação dos artigos

Todos os artigos submetidos que estiverem de acordo com as normas definidas neste documento, passam primeiramente por uma pré-avaliação e caso estejam dentro dos padrões desejados são encaminhados para avaliação duplo-cega realizada por pelo menos dois revisores ad hoc.

De forma mais detalhada o fluxo de tramitação dos artigos submetidos é o seguinte:

1. Os artigos submetidos passam primeiramente por uma verificação, realizada pelo Assistente Editorial, quanto ao atendimento das Instruções para os Autores. Artigos que não atendam as normas serão devolvidos para adequação e ressubmissão antes que possam entrar em avaliação. Ao entrarem em avaliação os artigos são encaminhados ao Editor Executivo que, caso não encontre problemas de escopo e alinhamento com a política editorial envia o artigo para o Editor Associado responsável pela área de abrangência do trabalho.
2. O Editor Associado ao receber um artigo responde questionário de pré-avaliação para verificar aspectos críticos como: aderência ao escopo, relevância e originalidade, fundamentação teórica e adequação da linguagem. Após realizar a pré-avaliação os Editores Associados tem autonomia para recomendar a recusa ou encaminhar o artigo para a avaliação por pares.
3. Os artigos que passam na etapa da pré-avaliação são encaminhados para a avaliação detalhada de Revisores ad hoc, especialistas no tema do artigo, escolhidos e convidados pelo Editor Associado.
4. Após receber as avaliações de pelo menos dois Revisores, o Editor Associado elabora um parecer e envia sua recomendação de aceite, revisão ou recusa.
5. Os Editores revisam todos os pareceres e recomendações podendo intervir quando necessário, enviando aos Autores o parecer final recomendando que o artigo seja: recusado, aceito sem modificações ou modificado (conforme sugestões dos revisores) para que possa ser reconsiderado para publicação.

III. Informações gerais

A **Nutrire** segue as orientações dos "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponível: http://www.icmje.org/).

1. Arquivos necessários

Durante a submissão do artigos os seguintes arquivos devem ser enviados:

- Carta de submissão: cartasubmissao.docx;
- Página de rosto: paginaderosto.docx;
- Manuscrito completo: manuscrito.docx;
- Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa: etica.docx (para artigos originais);
- Transferência de direitos de reprodução (copyright): copyright.docx (após o aceite).

2. Formato dos arquivos

Todos os arquivos devem ser preparados utilizando editor de texto Microsoft Word® 2007 ou posterior conforme as seguintes especificações:

- folha tamanho A4 (210 x 297 mm);
- margem de 25 mm em todos os lados;
- numeração sequencial de páginas na parte superior direita;
- formatação em coluna única; e
- fonte Times New Roman, tamanho 12.

As figuras devem estar inseridas no corpo do documento na posição que proporcione o melhor fluxo de leitura para os Editores e Revisores.

As tabelas devem ser inseridas ao final, após as referências.

3. Idiomas aceitos

São aceitas submissões em português na ortografia oficial, inglês e espanhol.

4. Limites

Todos os artigos submetidos devem estar dentro dos limites estabelecidos para cada tipo de artigo ou serão devolvidos aos Autores:

- **Artigos originais:** 3000 palavras (excluindo: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências) e até 30 referências.
- **Relatos de caso:** 2000 palavras (excluindo: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências) e até 20 referências.
- **Artigos de Revisão:** 5000 palavras (excluindo: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências) e até 60 referências.
- **Cartas ao editor:** 1000 a 1500 caracteres, com 1 tabela ou 1 figura e no máximo 10 referências.

5. Autoria

Todas as informações sobre os Autores e suas afiliações **devem ser inseridas somente**:

- **no sistema de submissão online**, de onde serão extraídas caso o artigo seja aceito;
- **na Carta de Submissão**; e
- **na Página de Rosto** juntamente com outras informações destinadas apenas aos Editores.

Autores e afiliações não devem ser incluídos no arquivo do artigo para garantir a avaliação duplo-cega.
Também devem ser retiradas todas as propriedades dos arquivos enviados.

IV. Preparação dos arquivos

1. Carta de submissão

Nome do arquivo: cartasubmissao.docx

A carta de submissão deve assinada por todos os autores. Nesta carta os autores devem referir que o artigo é original, nunca foi publicado e não foi e não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela **Nutrire**. Além disso, deve ser declarado que todos os autores participaram na concepção do projeto e/ou análise dos dados obtidos e/ou da redação final do artigo e que todos concordam com a versão enviada para publicação. Deve citar, também, que não foram omitidas informações a respeito de financiamentos para pesquisa ou de ligação com pessoas ou companhias que possam ter interesse nos dados abordados pelo artigo.

2. Página de rosto

Nome do arquivo: paginaderosto.docx

A página de rosto deverá conter os seguintes elementos na seguinte ordem:

- **Título** no idioma original.
- **Lista de autores** na ordem definitiva para publicação. Incluir sempre nome completo de todos os autores e utilizar numerais sobrescritos para indicar suas afiliações institucionais.
- **Lista de afiliações**, uma por linha, identificadas por numeral sobrescrito no início da linha. Para cada afiliação é obrigatório incluir as seguintes informações:

  Grupo/Laboratório (opcional), Departamento, Instituição, Cidade, Estado, Pais

- **Informações adicionais** sobre os Autores. Incluir após as inciais de cada autor qual a sua titulação mais importante e a instituição de ensino, pesquisa ou assistência à qual pertence.
- **Local de realização** onde o trabalho foi desenvolvido. Incluir apenas Grupo/Laboratório (opcional), Departamento, Instituição, Cidade, Estado e Pais.
- **Dados para correspondência** incluindo:
  1. **nome completo do autor responsável** pela publicação;
  2. **endereço institucional** (Grupo/Laboratório [opcional], Departamento, Instituição, Cidade, Estado e Pais) seguido do CEP e endereço postal; e
  3. **e-mail** para contato.
- **Trabalho baseado em tese**: Caso o trabalho tenha se baseado em Tese, indicar o título, ano e instituição (Grupo/Laboratório [opcional], Departamento, Instituição, Cidade, Estado e Pais) onde foi apresentada.
- **Trabalho apresentado em evento**: Caso o trabalho tenha sido apresentado em reunião científica, indicar o evento, local e data de realização.
- **Fontes de financiamento** devem ser indicadas caso o trabalho tenha recebido auxílio financeiro, indicando:
  1. o tipo de auxílio,
  2. nome do agente financeiro e
  3. o número do processo.
- **Agradecimentos** devem descrever, de forma sucinta, as pessoas ou instituições que contribuíram para o estudo, mas que não são autores.
- **Declaração de conflito de interesse**: qualquer ligação de um ou mais autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito. Se não houver nenhum conflito de interesse escrever "os autores declaram não haver conflito de interesse".

3. Manuscrito completo

Nome do arquivo: manuscrito.docx

O documento com o texto principal do manuscrito deve ser preparado conforme as instruções abaixo.

3.1 Informações gerais

Unidades, notas, siglas etc.

Atenção: Nos artigos em inglês as casas decimais **devem ser separadas por ponto**.

- **Unidades de medida** devem sempre utilizar o padrão definido pelo Sistema Internacional - SI.
- **Siglas** utilizadas em tabelas, figuras, etc, devem ser definidas no rodapé desses elementos, mesmo se já tiverem sido definidas no texto.
- **Nomes de produtos** e equipamentos devem vir acompanhados do símbolo de marca registrada (®) e de informações sobre o nome, cidade e país do fabricante.
- **Abreviaturas e siglas** não devem ser utilizadas nos títulos e resumos.

Agradecimentos e autoria

- **Agradecimentos e fontes de financiamento** não devem ser inseridas no texto principal do manuscrito.
- **Nenhuma informação sobre autoria** deve estar presente neste arquivo.

3.2 Primeira página

A primeira página do arquivo do manuscrito completo deve ter os seguintes elementos nesta ordem:

1. **Título e título para cabeçalho no idioma principal** do artigo;
2. **Título e título para cabeçalho traduzidos** para o Inglês;
3. **Resumo estruturado e palavras-chave no idioma principal** do artigo;
4. **Resumo estruturado e palavras-chave traduzidos** para o Inglês;

Título

O Título principal e sua versão reduzida para cabeçalho de página não devem utilizar abreviaturas ou siglas
O título para cabeçalho deve ter de 6 a 8 palavras e no não mais que 60 caracteres incluindo os espaços.

Resumo estruturado

- deve ter no máximo 250 palavras e não pode utilizar abreviaturas e siglas.
- deve ser estruturado na forma de seções:
  - **Artigo original**: objetivo, métodos, resultados e conclusões (objective, methods, results and conclusions)
  - **Relato de casos**: objetivo, descrição do caso e comentários (objetive, case description and comments)
  - **Artigos de revisão**: objetivo, fonte de dados, síntese dos dados e conclusões (objective, data source, data synthesis and conclusions)

Palavras-Chave

Não utilize palavras do título do artigo palavras-chave. As palavras-chave devem ser pesquisadas nas fontes de descritores abaixo:

- Palavras-chave em português devem ser obtidas na base de dados DeCS de Descritores em Ciências da Saúde, da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde-LILACS.
- Palavras-chave em inglês devem ser extraídas do Medical Subject Headings-MESH, da National Library of Medicine.

3.3 Estrutura de tópicos do texto completo

Os arquivos devem ser organizados seguindo uma estrutura pré-definida para cada tipo de artigo:

Artigo original

Artigos originais devem conter a seguinte estrutura:

- **INTRODUÇÃO**
  Deve ser sucinta contendo de 4 a 6 parágrafos,
- **OBJETIVOS**
  Deve informar porque o estudo foi realizado e quais as hipóteses iniciais (se houverem). Definir precisamente qual o objetivo principal e os secundários (se houverem).
- **MÉTODO**
  Deve descrever a casuística, o delineamento de estudo, procedimentos empregados e tipo de análise estatística e declaração de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa,
- **RESULTADOS**
  Devem ser claros e objetivos, sem repetir os resultados já apresentados nas tabelas e gráficos,
- **DISCUSSÃO**
  Deve interpretar os resultados mais importantes, compará-los com dados da literatura, descrever possíveis aplicações dos achados e as limitações do estudo.
- **CONCLUSÕES**
  Último parágrafo da discussão, deve responder aos objetivos do estudo.

Relatos de caso

Relatos de caso devem conter a seguinte estrutura:

- **INTRODUÇÃO**
  Deve ser sucinta contendo de 2 a 4 parágrafos, descrevendo o que é conhecido sobre a doença ou procedimento em questão,
- **DESCRIÇÃO DO CASO**
  Não deve colocar dados que possam identificar o paciente,

- **DISCUSSÃO**
  Deve apresentar a comparação dos achados com os dados da literatura.

Artigo de revisão

Artigo de revisão devem conter a seguinte estrutura sugerida:

- **INTRODUÇÃO**
  Deve enfatizar a importância sobre o tema e os achados atuais da literatura,
- **OBJETIVOS**
  Deve informar porque a revisão da literatura foi feita. Descrever se enfatiza algum aspecto em especial como causa, prevenção, diagnóstico e prognóstico.
- **MÉTODO**
  Deve descrever como foi feito o levantamento de dados, quando pertinente,
- **REVISÃO**
  Incluir tópicos, estruturados ou não, sobre o que foi levantado e os achados relevantes,
- **COMENTÁRIOS e/ou RECOMENDAÇÕES**
  Manter foco no tema estudado e destacar informações relevantes, novas e/ou importantes.

3.4 Tabelas

As tabelas devem seguir as regras a seguir:

- todas devem ser inseridas no final do texto, após as referências e cada tabela deve estar em uma página separada.
- devem possuir título breve e estar citadas no texto em ordem crescente e consecutiva.
- devem ser elaboradas utilizando o recurso de tabelas do Microsoft Word®. Não importar tabelas do Excel® ou Powerpoint®. *Elementos enviados na forma de imagem não serão aceitos e irão acarretar em atrasos na avaliação e na publicação.*
- Todas as tabelas devem ser numeradas seqüencialmente, em algarismos arábicos, apresentar título e fonte, bem como ser referenciadas no corpo do artigo.
- **Não serão aceitas tabelas que não estejam devidamente citadas no texto e vice versa.**

3.5 Figuras (Fotografias, Desenhos, Gráficos)

Todos esses elementos devem sempre ser referenciados e citados como figuras e numerados na ordem de aparecimento do texto. As explicações devem constar da legenda. Figuras reproduzidas de outras fontes devem indicar esta condição na legenda e devem ter a permissão por escrito da fonte para sua reprodução.

- **Todas as figuras** devem estar inseridas no corpo do documento na posição que o Autor julgar mais apropriada.
- Fotos e imagens geradas em computador devem sempre ser produzidas nos formatos .jpg ou .tif de forma a possuir a largura de 2000 pixels independente da resolução do arquivo.
- **É obrigatório e muito importante**, verificar que o menor texto apresentado em cada figura esteja perfeitamente legível após a inserção no arquivo.
- Todas as figuras devem apresentar legenda e fonte, bem como ser referenciadas no corpo do artigo.
- Gráficos e figuras devem ser em preto e branco (não usar cores) no Word, Power Point, Excel ou programa equivalente. Não serão aceitos gráficos escaneados.
- **Não serão aceitas figuras que não estejam devidamente citadas no texto e vice versa.**

3.6 Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem seguir o estilo preconizado no "Uniform Requirements for Manuscripts", elaborado pelo "Internacional Committee of Medical Journal Editors" e disponível em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

A citação das referências no corpo do texto deve ser realizado utilizando números sobrescritos sem uso de parênteses e na ordem de utilização das citações. Exemplos:

- "A melhor técnica conhecida atualmente.[1]"
- "... que é, segundo Silva et al, 2006[1], a melhor técnica conhecida atualmente."

Toda a literatura utilizada e citada no texto deverá obrigatoriamente estar na lista de referências e vice versa. A lista de referências deve estar numerada conforme a sequência de citação no texto (não em ordem alfabética). **A Nutrire executa verificação de plágio.**

Ao elaborar sua lista de referências observe o seguinte:

- Deve ser dada preferência a citação de literatura recente.
- A citação de livros e outras fontes de difícil acesso deve ser evitada.
- Não utilizar teses, dissertações, artigos não publicados e artigos em preparação.
- Citar os 6 primeiros autores, se houverem mais do que seis, utilizar a teminologia "et al".

4. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

Nome do arquivo: etica.docx

Os artigos originais devem anexar uma cópia da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição onde foi realizada a pesquisa. A **Nutrire** adota a RESOLUÇÃO 196/96 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, que aprovou as "Novas Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos" (DOU 1996, Out 16; nº 201, seção 1:21082-21085). **Somente serão aceitos trabalhos elaborados de acordo com estas normas**.

5. Transferência de direitos de reprodução (copyright)

Nome do arquivo: copyright.docx

No momento da aceitação do manuscrito para publicação na **Nutrire**, todos os autores devem assinar formulário enviado pela Revista, no qual reconhecem que, a partir desse momento, a SBAN passa a ser a única detentora dos direitos de reprodução do manuscrito. O artigo só será publicado após a chegada desse termo de transferência original assinado por todos os autores.

V. Submissão eletrônica

Todos os artigos devem ser submetidos através do sistema Submit instalado para a **Nutrire**.

1. Como acessar o sistema Submit

O sistema pode ser acessado pelo link http://nutrire.submitcentral.com.br. Antes de realizar um novo cadastro procure primeiro utilizar o recurso "Esqueci minha senha" com os e-mails que utiliza freqüentemente. Caso não localize um cadastro faça um novo.

2. Como submeter seu artigo?

Após efetuar o login certifique-se de utilizar o menu lateral para acessar o "Painel do Autor" e clique no link para "Iniciar uma nova submissão".

A submissão do artigo está dividida em cinco passos. Siga as instruções na tela para cada etapa do processo:

- **Passo 1**: inserir dados Título/Resumo e Palavras-chave
- **Passo 2**: Inserir dados dos autores e respectivas afiliações
- **Passo 3**: Envio de arquivos:
  - Siga as intruções detalhadas nestas normas para a elaboração dos arquivos necessários.
- **Passo 4**: Informações gerais do artigo.
- **Passo 5**: Revisão e finalização da submissão.