

## CARÊNCIA NUTRICIONAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Poliana Braga Apolinário<sup>1</sup>, Juliana Brovini Leite<sup>2</sup> e Yuri Carvalho Lyra<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Doença de Crohn (DC) é uma doença intestinal inflamatória crônica de etiologia desconhecida. Dados da literatura sugerem uma disfunção autoimune de base genética, que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, especialmente o íleo terminal e o cólon, causando aos pacientes hipovitaminoses, consequente a hemorragia crônica a partir do trato digestivo, restrições dietéticas e baixa absorção intestinal. **Objetivo:** Determinar, por meio de uma revisão sistemática de estudos transversais e longitudinais, as alterações nutricionais presentes em pacientes com DC. **Materiais e Métodos:** Análise dos mais relevantes estudos publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa, no período de 2005 a 2016, tendo como referência as bases de dados MEDLINE (*National Library of Medicine*) e SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*). Objetivando selecionar os trabalhos de maior evidência científica, contemplamos somente estudos transversais e longitudinais. **Resultados:** A partir da revisão dos 12 artigos de estudos transversais e longitudinais selecionados podemos então perceber que em consequência da doença há uma carência considerável nas taxas dos minerais (cobre, selênio, zinco) e vitaminas (Vitamina D, B12, E) nos pacientes com doença de Crohn. **Conclusão:** Há perda considerável de vitaminas nos pacientes com DC.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn, minerais, vitaminas.

<sup>1</sup>Aluna do Programa de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA

<sup>2</sup>Docente no Centro Universitário de Valença – UNIFAA, Professora convidada do Programa de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA

<sup>3</sup>Docente no Centro Universitário de Valença – UNIFAA

# NUTRITIONAL DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

## ABSTRACT

**Introduction:** Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology. Literature data suggest a genetically based autoimmune dysfunction that can affect any part of the gastrointestinal tract, especially the terminal ileum and colon, causing patients with hypovitaminosis, consequent chronic bleeding from the digestive tract, dietary restrictions and low intestinal absorption. **Objective:** Determine, through a systematic review of cross-sectional and longitudinal studies, the nutritional changes present in patients with CD. **Materials and Methods:** Analysis of the most relevant studies originally published in English and Portuguese, from 2005 to 2016, with reference to the databases MEDLINE (National Library of Medicine) and SCIELO (Scientific Electronic Library Online). In order to select the works with the most scientific evidence, we contemplate only cross-sectional and longitudinal studies. **Results:** From the review of the 12 articles of selected cross-sectional and longitudinal studies, we can see that as a result of the disease there is a considerable lack of mineral (copper, selenium, zinc) and vitamin (Vitamin D, B12, E) rates in patients with Crohn's disease. **Conclusion:** There is considerable vitamin loss in CD patients.

**Keywords:** Crohn's disease, minerals, vitamins.

## INTRODUÇÃO

Doença de Crohn (DC) é uma doença intestinal inflamatória crônica transmural que pode afetar qualquer parte do trato gastrintestinal, especialmente o íleo terminal e o cólon (ZHU et al., 2015) É caracterizada por uma inflamação granulomatosa e sua prevalência tem aumentado continuamente nos últimos 50 anos, com maior incidência no norte da Europa, Reino Unido e América do Norte (HA; KHALIL, 2015) apesar de importantes trabalhos retrospectivos demonstrarem uma tendência mundial para o aumento da incidência. É uma doença ainda considerada pouco frequente nos países da América do Sul (OLIVEIRA; EMERICK; SOARES, 2010).

As taxas de prevalência, incidência e mortalidade no Brasil ainda são desconhecidas, apesar de relatos regionais descreverem um aumento no número de novos casos. Dados apontam que o uso crônico e oneroso das drogas acarreta importante impacto socioeconômico para o Sistema Único de Saúde, que libera medicação para, aproximadamente, 12 mil pacientes (ZALTMAN, 2007).

A doença tem etiologia desconhecida, apesar de uma grande quantidade de dados sugerir uma disfunção autoimune, de base genética (CRISPINO et al., 2007). Estudos familiares têm gerado as mais fortes evidências de fatores genéticos e ambientais como contribuintes complementares à inflamação microbiana. Porém, herança familiar e acontecimentos esporádicos devem ser considerados como entidades diferentes: a carga genética prevalece na síndrome familiar, em que o fundo genético influencia o fenótipo e o curso da doença, enquanto fatores ambientais estariam mais relacionados à patogênese dos casos esporádicos (MICHIELAN; D'INCÀ, 2015)

Pacientes com Doença de Crohn apresentam deficiência de vitaminas, consequente à hemorragia crônica a partir do trato digestivo, restrições dietéticas, pobre absorção intestinal e uso de drogas mielotóxicas que alteram a eritropoiese (SOBRADO et al., 2015).

Problemas clínicos e deficiências nutricionais têm sido investigados por um longo tempo, como perda de peso, insuficiência de crescimento, atraso da puberdade, hipovitaminoses envolvendo ácido fólico, vitamina B12, cálcio, magnésio, vitamina D, vitamina E, Vitamina A, cobre e selênio (SÖKÜLMEZ et al., 2014). Além do estado de hipercoagulabilidade, trombocitose e leucocitose (CRISPINO et al., 2007), há quadros de hipoalbuminemia e deficiência de ferro, sendo esta uma das principais manifestações sistêmicas associada à doença, com taxas de prevalência na ordem de 6% a 73% (SOBRADO et al., 2015).

Assim, o objetivo do trabalho é analisar, por meio de uma revisão sistemática de estudos transversais e longitudinais, as alterações nutricionais presentes em pacientes com doença de Crohn.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa, no período de 2006 a 2016, tendo como referência as bases de dados MEDLINE (*National Library of Medicine*) e SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*). Objetivando selecionar os estudos de maior evidência científica, contemplamos somente os estudos transversais e longitudinais.

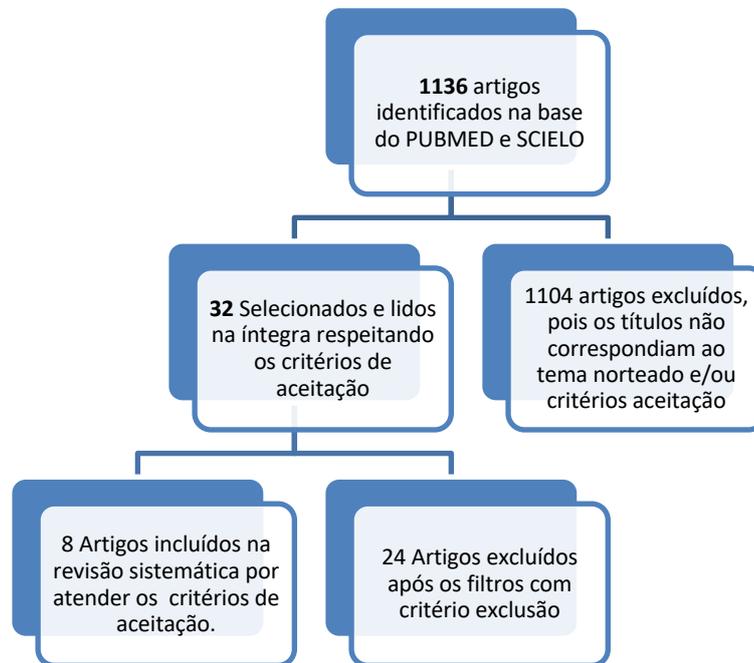
A estratégia de busca utilizou as seguintes combinações de palavras-chave: *Crohn's disease*, *vitamin*, *inflammatory bowel disease*. Para identificar os delineamentos dos estudos foram empregados os seguintes termos: *randomized controlled trial*.

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	
<b>Delineamento</b>	Estudos transversais e longitudinais entre os anos de 2005 a 2016.
<b>Pacientes</b>	Pacientes diagnosticados com doença de Crohn.
<b>Idioma</b>	Língua inglesa e portuguesa.
Critérios de exclusão	
<b>Delineamento</b>	Artigos clínicos controlados e randomizados publicados anteriores ao ano de 2005.
<b>Forma de Publicação</b>	Somente em resumo.
Principais Resultados	
Hipovitaminose e deficiência mineral	

## RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 45015 artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 14 artigos com as palavras-chave, "Crohn's disease" OR "inflammatory bowel disease" AND "vitamin" OR "vitamins" para produção da tabela 1, com a síntese dos estudos, que segue após fluxograma com a seleção dos artigos por etapas.



A seguir, as características gerais dos estudos estão representadas na tabela 1, incluindo o ano de publicação, números de pacientes utilizados e desfechos de cada estudo.

Tabela 1. Síntese dos estudos selecionados e seus principais resultados.

Estudo	Amostra	Métodos	Resultado
Roblin X, et al, (2007)	92 pacientes (43 homens, 49 mulheres, os homens / mulheres de razão = 0,87; Média de idade: 36,6 ± 13,2 anos). Recrutados entre 2003 e 2005.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Densitometria óssea</li> <li>• Parâmetros analisados: idade, sexo, índice da atividade da doença de Crohn, a duração e a extensão da doença de Crohn, status, tratamento com 104steroides104oides, imunossuppressores, homocisteína plasmática, concentração de folato, vitamina B12 e fumo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A prevalência de um elevado nível de homocisteína de 60% dos pacientes.</li> <li>• Osteoporose e mineralização óssea baixa observada em 26 e 60 pacientes, respectivamente.</li> <li>• Em uma análise multivariada, os fatores associados para a osteoporose e baixa mineralização óssea foram respectivamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperhomocisteinemia (OR: 61,4; IC: 95: 23-250; <math>p &lt; 0,001</math>),</li> <li>- Doença de Crohn ileal [OR: 13,8; CI: 95: 2,5-150; <math>p = 0,036</math>]</li> <li>- Para a osteoporose e hiperhomocisteinemia [OR: 63,7; CI: 95: 8,5-250; <math>p &lt; 0,001</math>]</li> </ul> </li> <li>• Com duração da doença de pelo menos 5 anos [OR: 11,4; CI: 95: 1,31-99; <math>p = 0,039</math>] para a mineralização óssea baixa.</li> </ul>
Vasseur F, et al, (2010)	Um total de 261 pacientes com CD (156 meninos, 105 meninas) Registo EPIMAD ( <i>Registre des Maladies Inflammatoires Crohniques de Intestin</i> ) no norte da França. Com início de CD antes da idade de 17 entre os anos de 1988-2004.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A idade média ao diagnóstico foi de 13 anos (11,2-15,4) e mediana de acompanhamento foi de 73 meses (46-114).</li> <li>• Pontos de altura idade, peso / idade e índice de / massa corporal foram determinados (IMC) / idade.</li> <li>• Análise de regressão multivariada identificou fatores preditivos para a desnutrição e retardo de crescimento no máximo follow-up.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No momento do diagnóstico, 25 crianças (9,5%) mostraram altura inferior a -2 SD, 70 (27%) em peso inferior a -2 SD, e 84 (32%) Índice de massa corpórea inferior a -2 SD.</li> <li>• Na máxima do follow-up, retardo de crescimento estava presente em 18 crianças (6,9%), enquanto 40 (15%) tinham desnutrição.</li> <li>• O estado nutricional foi mais severamente prejudicado em crianças com repressão da doença.</li> <li>• Retardo do crescimento e nutricional no momento do</li> </ul>

			<p>diagnóstico, idade, sexo masculino, e manifestações extra intestinais no momento do diagnóstico foram indicadores de mau prognóstico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A compensação significativa foi observada para peso e IMC em ambos os sexos e para a altura em meninas.</li> </ul>
Bermejo F, et al, (2013)	Estudo de dois anos retrospectivo de 180 pacientes com doença de Crohn consecutivos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A vitamina B12 e de folato foi definida como níveis séricos abaixo de 200 pg/mL e 3 ng/mL, respectivamente.</li> <li>• Analisamos prevalência destas deficiências e possíveis fatores preditivos incluindo pequena ressecção intestinal, localização da doença, atividade e tempo de doença.</li> <li>• Os controlos foram os pacientes com colite ulcerosa (n = 70).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A prevalência de deficiência de vitamina B12 na doença de Crohn foi de 15,6% (IC 95% 9,7-20%), em comparação com 2,8% (IC 95% 0,8-9,8%) em colite ulcerosa (p = 0,007).</li> <li>• No que diz respeito à deficiência de folato, a prevalência em pacientes com a doença de Crohn foi de 22,2% (95% IC 16-28%) em comparação com 4,3% (IC 95% 1,4-12%) na colite ulcerosa (p = 0,001);</li> <li>• 7,8% dos pacientes com doença de Crohn apresentavam anemia macrocítica.</li> <li>• Ressecção ileal foi encontrado por ser um fator de risco para a deficiência de B12 (OR 2,7; 1,2-6,7; p = 0,02), e a doença em atividade um fator de risco para a deficiência de folato (OR 2,4; 1,2-5,1; p = 0,01).</li> </ul>
Siffledeen JS, et al. (2005)	Realizou o estudo com 154 pacientes com doença de Crohn com densidade mineral óssea diminuída.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinado pelo uso de dupla energia absorptometria de raio-x, foram distribuídos aleatoriamente para receber etidronato (400 mg por via oral) ou não, durante 14 dias;</li> <li>• Ambos os grupos receberam então diária de cálcio (500 mg) e vitamina D (400 UI) de suplementação para 76 dias.</li> <li>• Ciclo foi repetido 8 vezes durante um período de 24 meses.</li> <li>• Características bioquímicas e densidade mineral óssea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esses resultados implicam que a adição do etidronato oral diário não confere benefícios terapêuticos adicionais para os pacientes com DC ativo e inativo. O aumento da densidade mineral foi semelhante em cada grupo de tratamento nos grupos que foram analisados.</li> <li>• O cálcio e a vitamina D (em combinação ou sozinho) tiveram resultados mistos. Um estudo em 75 desses doentes</li> </ul>

		foram avaliados em 6, 12 e 24 meses.	distribuídos aleatoriamente para receber a vitamina D (1000UI/dia) foi observado que o uso da vitamina impedia a perda óssea no antebraço, especialmente naqueles pacientes que tinham níveis normais de 25-hidroxi vitamina D no começo da pesquisa.
Nowak JK, et al, (2014)	Um total de 111 crianças com doença inflamatória do intestino (IBD) foi incluído no estudo (67 M, 44 F, faixa etária 6-18anos). Sessenta e três foram tratados durante CD e 48 para UC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os diagnósticos foram estabelecidos com base na clínica, histológica, endoscópicos e / ou critérios radiográficos sendo o marcador a proteína K-II (PIVKA-II)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A concentração sérica PIVKA-II mediana em IBD é 2 ng / mL, nos pacientes com CD os resultados foram 2,3.</li> <li>Níveis PIVKA-II foram iguais ou superiores a 2 ng / mL em 34 de 63 pacientes com CD</li> </ul>
Soares-Mota M, et al, (2015)	Este estudo incluiu 38pacientes de CD e 33 controles Os pacientes foram recrutados no ambulatório de doença inflamatória intestinal (DII), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) Hospital (HUCFF), Brasil. Controles saudáveis foram recrutados entre o pessoal da universidade e estudantes de medicina, sem histórico de distúrbios intestinais e doenças crônicas ou agudas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamina A estado nutricional foi medida pelo retinol do soro obtido por cromatografia líquida de alta eficiência e o teste de RDR para avaliação das reservas hepáticas.</li> <li>A composição corporal foi realizada por densitometria porabsorimetria de raios-X de dupla energia.</li> <li>A vitamina A ingestão alimentar foi avaliada a partir de um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Concentrações séricas de retinol baixa foi detectada em 29% dos doentes de CD vs 15% dos controles (<math>P &lt; 0,005</math>).</li> <li>O teste de RDR foi positivo em 37% dos pacientes de DC versus 12% nos controles, o que indicava reservas de vitamina A hepática são adequados (<math>p &lt; 0,005</math>).</li> <li>Indivíduos com hipovitaminose A apresentaram menor IMC e gordura corporal em comparação com aqueles sem essa deficiência</li> </ul>
Klaus J, et al, (2011)	66 pacientes com CD com osteoporose lombar (T-score <-2,5).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Receberam Colecalciferol (1000 UI), citrato de cálcio (800 mg) e fluoreto de sódio de liberação sustentada intermitente (50 mg) [grupoA, n = 33]</li> <li>Ou ibandronato intravenoso (1 mg / 3-mensais) [grupo B, n = 33].</li> <li>A absorciometria de raios X de dupla energia da coluna lombar e do fêmur direito e os raios X da coluna vertebral foram realizados no início e após 1,0, 2,25 e 3,5 anos. A avaliação da fratura incluiu leitura visual e morfometria quantitativa de raios-X.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>55 (83,3%) pacientes completaram pelo menos o 1º ano disponível para análise de intenção de tratar (ITT), 42 (63,6%) completaram o 2º e 35 (53,0%) o 3º ano disponível para análise por protocolo.</li> <li>O T-score lombar aumentou + 0,23 ± 0,43 (IC 95%: 0,057-0,407, <math>p &lt; 0,05</math>), + 0,71 ± 1,05 (IC 95%: 0,193-1,232, <math>p &lt; 0,001</math>) e + 0,73 ± 0,82: 0,340-1,336, <math>p &lt; 0,001</math>) (grupo A)</li> <li>+ 0,28 ± 0,41 (IC 95%: 0,132-0,459, <math>p &lt; 0,05</math>), + 0,43 ± 0,55 (IC 95%: 0,184-0,671, <math>p &lt; 0,01</math>) E + 0,51 ± 0,74 (IC95%: 0,155-0,882, <math>p &lt; 0,001</math>) (grupo B)</li> </ul>

			<p>durante 1,0, 2,25 e 3,5 anos de tempo de seguimento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em 2,71 anos de seguimento, com a análise ITT, o T-score lombar aumentou <math>+ 0,66 \pm 0,97</math> (grupo A, <math>p &lt; 0,001</math>) e <math>+ 0,46 \pm 0,67</math> (grupo B, <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>
Tsujikawa, T, et al, (2009)	Foram recrutados 16 pacientes ambulatoriais com CD.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A densidade mineral 107ster (DMO) do corpo inteiro, da coluna lombar e do colo femoral proximal foi medida por absorção de raios-X de energia dupla. A DMO foi expressa como uma pontuação T (A pontuação T expressa o desvio na BMD relativa para o pico de DMO medido pelo desvio padrão.)</li> <li>• Alguns doentes com CD com valores baixos de DMO receberam vitamina K2 ou alendronato durante um ano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No grupo dependente de 107steroides, a dose média de prednisolona foi de 968 mg por ano e 2,7 mg por dia. Embora a duração da doença não esteja relacionada com a pontuação T, a quantidade de 107steroides totais foi negativamente correlacionada com a pontuação T entre os pacientes que não tomaram drogas preventivas.</li> <li>• A pontuação T no grupo de vitamina K2 após um ano não foi alterada nas 3 áreas examinadas.</li> <li>• Por outro lado, o escore T no grupo alendronato aumentou 2,8% para todo o corpo, 4,5% na coluna lombar e 3,4% no colo femoral proximal.</li> </ul>

## DISCUSSÃO

Pacientes com doença de Crohn apresentam deficiência de vitaminas, consequente à hemorragia crônica a partir do trato digestivo, logo as alterações fisiológicas estão possivelmente presentes nestes pacientes. A partir dos artigos selecionados podemos então perceber que a deficiência de vitaminas e minerais causam modificações em determinados parâmetros nos pacientes portadores da síndrome.

Casos de hipovitaminose, com a prevalência de deficiência de vitamina B12 em relatos de Bermejo e colaboradores em 2013 na doença de Crohn, foi de 15,6% (IC 95% 9,7-20%) e no que se diz respeito à deficiência de folato, a prevalência em pacientes com a doença de Crohn foi de 22,2%.

A análise de homocisteinemia descrita por Roblin e colaboradores em 2007 demonstrou que 60% dos pacientes apresentaram níveis elevados de homocisteína, e a deficiência de vitamina D nos 54 pacientes testados por Siffledeen e colaboradores em 2005 trazem aos pacientes complicações conhecidas e frequentes com a osteoporose e desmineralização. Klaus em 2011 e Tsujikawa em 2009, após observarem as mesmas complicações e a consequência delas nos pacientes, demonstraram que o tratamento à base de suplementação de ibandronato intravenoso e alendronato, respectivamente, apresentavam resultados positivos e eficazes, com melhora do tônus ósseo e evitando desgaste e futuras fraturas.

Quando em criança a doença de Crohn ainda é mais impactante, como vemos em Vasseur e colaboradores em 2010 onde os pacientes estavam inferiores ao peso e altura, além de uma porcentagem desnutrida. As alterações no desenvolvimento aplicam-se a retardo de crescimento e desnutrição grave que estavam presentes em 6,9 e 15% das crianças, respectivamente.

Nowak e colaboradores em 2014 deixa claro que a vitamina K é como um grupo de moléculas que auxiliam como cofatores de carboxilação de proteína que conduz à criação de resíduos de ácido gama-carboxiglutâmico e que permite a ligação de cálcio, além de estar envolvida na coagulação, preservação da densidade mineral do osso, proteção contra a calcificação vascular, e com papel importante no sistema nervoso central. Foi observado, através dos resultados, que crianças com DC tem déficit considerável de selênio o que afeta mais ainda a fixação de cálcio e, conseqüentemente, leva a um comprometimento do crescimento, especialmente quando o retardo do crescimento está presente no momento do diagnóstico.

No passado, segundo Soares-Mota e colaboradores em 2015, os distúrbios nutricionais importantes, incluindo a desnutrição energético-protéica, eram uma característica dominante da DC. Esta deficiência em micronutrientes com função antioxidante, mesmo quando subclínica, pode facilitar a peroxidação de lípidos, levando a um aumento do estresse oxidativo, independentemente da atividade da doença. A vitamina A é um desses micronutrientes importantes com capacidade antioxidante. Esta vitamina tem um papel protetor contra os radicais livres e o estresse oxidativo, e participa de várias funções principais do corpo humano. No estudo citado, a prevalência de baixos níveis de retinol sérico (SRL) foi de 29% (15% nos controles) e um teste de resposta de dose relativa (RDR) positiva foi encontrada em 37% (12%

nos controles), sugerindo que a deficiência de vitamina A está ainda presente em pacientes com base em medições de retinol no soro, logo as baixas taxa podem agravar o desequilíbrio entre a formação e a destruição de radicais livres na mucosa intestinal nos pacientes. Nos trabalhos, percebe-se a dificuldade em se encontrar pacientes dispostos, visto que a DC é uma doença que, apesar de estar em crescimento, ainda atinge uma pequena parcela da população.

## CONCLUSÃO

Pacientes acometidos pela Doença de Crohn são os mais afetados por perdas (não absorção adequada) consideráveis de nutrientes necessários para desenvolvimento. Tais déficits nutricionais ocasionam quadros clínicos desfavoráveis, como retardamento no crescimento, desmineralização óssea ao longo dos anos levando a osteoporose, e hipovitaminoses levando a anemias. Porém, a descoberta e realização do tratamento, bem como o devido acompanhamento, em muitos casos apresentou melhora significativa nas alterações, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes e evitando maiores problemas futuros.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERMEJO, F. et al. Should We Monitor Vitamin B12 And Folate Levels In Crohn's Disease Patients? **Scand J Gastroenterol.**, v. 48, n. 11, p. 1272-7, 2013.

CRISPINO, P. et al. "Hematological Malignancies In Crohnic Inflammatory Bowel Diseases: Report Of Five Cases And Review Of The Literature." **Int J Colorectal Dis.**, v. 2, p. 553-8, 2007.

HA, F.; KHALIL, H. Crohn's Disease: A Clinical Update. **Therapeutic Advances in Gastroenterology.**, v. 8, p. 352–359, 2015.

KLAUS, J. et al. Intravenous ibandronate or sodium-fluoride--a 3.5 years study on bone density and fractures in Crohn's disease patients with osteoporosis. **J Gastrointestin Liver Dis.**, v. 20, n. 2, p. 141-8, 2011.

MICHIELAN, A.; D, Incà, R. Host-Microbiome Interaction in Crohn's Disease: A Familiar or Familial Issue? **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology.**, v. 6, p. 59–168, 2015.

NOWAK, J. K. et al. Prevalence and correlates of vitamin K deficiency in children with inflammatory bowel disease. **Sci Rep.** v. 4, p. 1- 4, 2014.

OLIVEIRA F. M.; EMERICK A. P. C.; SOARES E. G. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. **Ciênc. Saúde Coletiva.** v. 15, p. 1031-1037, 2010.

ROBLIN, X. et al. Hyperhomocysteinaemia Is Associated With Osteoporosis In Patients With Crohn's Disease. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 25, n. 7, p. 797-804, 2007

SIFFLEDEEN, J. S. et al. Randomized Trial Of Etidronate Plus Calcium And Vitamin D For Treatment Of Low Bone Mineral Density In Crohn's Disease. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v. 3, n. 2, 122-32, 2005.

SOARES-MOTA, M. et al. High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. **World J Gastroenterol.**, v. 21, n. 5, 1614-20, 2015.

SOBRADO, C. W. et al. Treatment Of Anemia And Improvement Of Quality Of Life Among Patients With Crohn's Disease: Experience Using Ferric Carboxymaltose. **Arq Gastroenterol.**, v. 2, p. 255-9, 2015.

SÖKÜLMEZ, P. et al. Effects Of Enteral Nutritional Support On Malnourished Patients With Inflammatory Bowel Disease By Subjective Global Assessment. **Turk J Gastroenterol.**, v. 5, p. 493-507, 2014.

TSUJIKAWA, T. et al. Alendronate improves low bone mineral density induced by steroid therapy in Crohn's disease. **J Gastrointestin Liver Dis.**, v. 20, n. 2, p. 141-8, 2011.

VASSEUR, F. et al. Nutritional Status And Growth In Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Study. **Am J Gastroenterol.**, v. 105, n. 8, p. 1893-900, 2010.

ZALTMAN, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? **Cad. Saúde Pública.**, v. 23, p. 992-993, 2007.

ZHU, W. et al. Consort: Different End-Points Of Preoperative Nutrition And Outcome Of Bowel Resection Of Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. **Medicine.** v 94, n. 29, p. 1-6, 2015.