

O efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais em pacientes com Doença Inflamatória

Intestinal: uma revisão narrativa

The effect of TGF- β 2 on clinical and nutritional outcomes in patients with Inflammatory Bowel

Disease: a narrative review

Nathalia Herculano de Sousa¹

Thaisy Cristina Honorato Santos Alves²

Luana de Oliveira Leite²

¹Nutricionista, Residente em Nutrição Clínica pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

²Mestra e Doutoranda em Alimentos, Nutrição e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Resumo:

Objetivo: Este estudo tem como objetivo investigar as evidências sobre o efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal. Método: Trata-se de uma revisão narrativa desenvolvida a partir da pesquisa bibliográfica qualitativa encontrada em artigos científicos, livros e monografias para revisar e investigar o efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais de pacientes diagnosticados com Doença Inflamatória Intestinal. Resultados: As evidências indicam que a associação entre o TGF- β 2 e melhora do quadro clínico e nutricional em casos de doença inflamatória intestinal ocorre pelo fato do composto participar da modulação da inflamação, dos marcadores de inflamação intestinal e, por meio da homeostase do sistema imune, da atividade anti-inflamatória. Especificamente à nível gastrointestinal, o fator de crescimento promove a recuperação da mucosa e barreira intestinal e modulação da microbiota local. Junto a isso, há associação também entre o TGF- β 2 e melhora de parâmetros antropométricos e bioquímicos. Conclusão: A Nutrição é um dos componentes chaves para favorecer a melhora clínica e nutricional da sintomatologia das doenças inflamatórias intestinais e, nesse sentido, o TGF- β 2 pode corroborar para induzir a remissão dos sintomas associados à doença, promover qualidade de vida, recuperar a mucosa gastrointestinal e reverter condições de disbiose. Destaca-se a necessidade de novos estudos acerca da temática para melhor elucidação das hipóteses associadas a melhora dos desfechos clínicos e nutricionais decorrentes do TGF- β 2.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais; Estado Nutricional; Fator de Crescimento Transformador beta2.

Abstract:

Objective: This study aims to investigate the evidence on the effect of TGF- β 2 on clinical and nutritional outcomes of patients with Inflammatory Bowel Disease. Methods: This is a narrative review developed from qualitative bibliographic research found in scientific articles, books and

monographs to review and investigate the effect of TGF- β 2 on the clinical and nutritional outcomes of patients diagnosed with Inflammatory Bowel Disease. Results: Evidence indicates that the association between TGF- β 2 and improvement in the clinical and nutritional status in cases of inflammatory bowel disease occurs because the compound participates in the modulation of inflammation, markers of intestinal inflammation and anti-inflammatory activity through the homeostasis of the immune system. Specifically at the gastrointestinal level, TGF- β 2 promotes the recovery of the intestinal mucosa and barrier and modulation of the local microbiota. In addition, there is also an association between TGF- β 2 and improvement of anthropometric and biochemical parameters. Conclusion: Nutrition is one of the key components to promote clinical and nutritional improvement in the symptoms of inflammatory bowel diseases and, in this sense, TGF- β 2 can help to induce remission of symptoms associated with the disease, promote quality of life, recover the gastrointestinal mucosa and reverse dysbiosis conditions. It is important to mention that new studies are needed on the subject to better elucidate the hypotheses associated with the improvement of clinical and nutritional outcomes resulting from TGF- β 2.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases; Nutritional Status; Transforming Growth Factor beta2.

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é definida como uma condição crônica auto-imune, decorrente da ativação imunológica inapropriada da mucosa gastrointestinal, causando sintomas sistêmicos que comprometem as condições de saúde do indivíduo acometido pela doença¹.

A Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), que representam o grupo de DII, são responsáveis por causar impactos negativos significativos na qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados com a doença. O quadro clínico da condição é caracterizado por alterações gastrointestinais, como diarreia significativa, dor abdominal, melena e má absorção de nutrientes, alterações bioquímicas, distúrbios hidroeletrólíticos, anemia, perda de peso e manifestações extraintestinais sistêmicas, a exemplo da osteoporose, osteopenia, artrite e disfunções hepatobiliares. Destaca-se que, no caso de crianças e adolescentes, há também o retardo no crescimento adequado para idade^{1,2,3}.

A desnutrição é uma das repercussões clínicas mais comuns em indivíduos com DII, fato condizente com as evidências científicas disponíveis, que relatam alta prevalência de desnutrição em casos de doenças gastrointestinais⁴. A depleção do estado nutricional ocorre devido a um conjunto de fatores relacionados ao próprio curso clínico da doença, como por exemplo, redução da ingestão alimentar decorrente da anorexia induzida pela superexpressão de citocinas pró-inflamatórias, dor abdominal, diarreia significativa, redução das vilosidades e da função intestinal, necessidades nutricionais aumentadas e perda de nutrientes^{2,5}.

Dessa forma, a associação da sintomatologia da doença e deterioração do estado nutricional aumenta o risco de morbimortalidade associada à doença de base, paralelamente ao

fato de que a doença costuma ser diagnosticada de forma tardia, postergando assim a permanência dos sintomas devido à ausência do tratamento clínico e nutricional adequado.

Atualmente ainda não há uma compreensão total e concisa sobre a etiologia da DII, entretanto a literatura científica sugere que as DIIs são consequência de resposta imunológica inapropriada desencadeada em indivíduos geneticamente suscetíveis devido ao resultado da interação entre fatores genéticos, ambientais, dietéticos, alterações no epitélio intestinal e disfunção da microbiota intestinal^{1,6}.

Estudos evidenciam que há quatro principais fatores envolvidos no surgimento das DII, sendo eles a genética, fatores ambientais, microbiota intestinal e resposta imune^{2,5}.

Em relação à genética, estudos identificaram que há polimorfismos que potencializam o risco de ocorrência de Doença de Crohn, com isso sugere-se a existência de disfunções em genes que atuam no reconhecimento e combate contra microrganismos patogênicos, regulação da resposta inflamatória e nos mecanismos de autofagia^{7,8}.

Quanto à microbiota intestinal, nos pacientes suscetíveis ou diagnosticados com DII ocorre um processo de disbiose, caracterizado pela redução do número e diversidade de bactérias benéficas para o hospedeiro, paralelamente há o aumento do número de bactérias patogênicas que provocam disfunção do organismo e inflamação. Além disso, a disbiose induz a ruptura da barreira de proteção intestinal, aumentando a permeabilidade intestinal e reduzindo a seletividade quanto à passagem de substâncias e microrganismos do lúmen gastrointestinal para o interior das células, o que por sua vez pode induzir a ativação da imunidade inata e adaptativa, gerando uma resposta inflamatória e sensibilização do indivíduo suscetível ao surgimento da DII como consequência da exposição a antígenos^{5,7}.

Ainda sobre os mecanismos fisiopatológicos, os fatores ambientais associados a DII são os hábitos de vida, como tabagismo, alimentação, padrão de sono e sedentarismo, condições geográficas e estresse^{3,7}. Para enfatizar o papel do ambiente, há relação entre maior prevalência da inflamação intestinal em países desenvolvidos, fato que pode ser justificado pela menor exposição a agentes infecciosos comuns durante a infância, reduzindo a efetividade do sistema imune frente a disruptores da função imunológica, e o melhor acesso à saúde nos países desenvolvidos e, com isso, diagnósticos precoces e assertivos das DIIs^{9,10}.

Em relação à resposta imunológica, as evidências referem que disfunções na imunidade inata e adaptativa são responsáveis por modificar o padrão da resposta imunológica adequada, o que caracteriza as DII. Conforme relatado por estudos, acredita-se que a resposta inflamatória na DC é guiada pela ativação dos linfócitos TH1, aumentando assim a produção das citocinas pró

inflamatórias L-1, IL-6, IL-12 e TNF-alfa. Já a RCU tem a sua resposta mediada por linfócitos do tipo TH2, promovendo a secreção de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-25^{8,11,12}.

O Fator de Crescimento Transformador- β 2 (TGF- β 2) participa do crescimento, proliferação, migração e diferenciação celular, inclusive de células do epitélio intestinal, apoptose e produção de componentes da matriz extracelular. Junto a isso, atua também no sistema imune por meio do desenvolvimento da autoimunidade, tolerância imunológica e modulação da resposta inflamatória, e reparação tecidual^{7,13,14}. Portanto, devido ao conjunto de funções do TGF- β 2 o seu efeito foi associado à melhora do quadro clínico e nutricional de pacientes com DIIs.

Dessa forma, considerando a complexidade das DIIs e a necessidade de tratamento clínico e nutricional adequado para melhores prognósticos dos pacientes diagnosticados com a doença, sugere-se que o uso de compostos nutricionais contendo TGF- β 2 é capaz de influenciar a ocorrência e desfechos clínicos das DII por meio da modulação da inflamação, dos marcadores de inflamação intestinal e do perfil da mucosa intestinal.

Logo, este estudo tem como objetivo investigar as evidências sobre o efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais de pacientes com doença inflamatória intestinal.

Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa desenvolvida a partir da pesquisa bibliográfica qualitativa com a finalidade de reunir as referências encontradas em artigos científicos, livros e monografias para revisar e investigar o efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais de pacientes diagnosticados com DII.

Fontes de Dados e Estratégia de Busca

A pesquisa foi realizada em bases de dados convencionais, incluindo Medline via PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além de fontes de literatura cinzenta, como ProQuest, e Google Acadêmico.

Na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foram utilizados os seguintes descritores em inglês para conduzir a pesquisa: Crohn Disease, Doenças Inflamatórias Intestinais, Doenças Inflamatórias do Intestino, Doenças Intestinais Inflamatórias, Enteropatias Inflamatórias, Colite Ulcerativa, Fator de Crescimento Transformador beta2, Fator Transformador de Crescimento beta2, Fator Transformador do Crescimento beta2, Fator beta2 Transformador do Crescimento Fator beta2 de Crescimento Transformador, Fator beta2 de Crescimento Transformante, Fator de Crescimento Transformante beta2 e TGF-beta2. Já para a pesquisa na base Medline via PubMed, foram usados

os termos Inflammatory Bowel Disease, Bowel Diseases, Inflammatory, Crohn's Disease, Crohns Disease, Crohn's Enteritis, Inflammatory Bowel Disease 1, Colitis Gravis, Ulcerative Colitis, Inflammatory Bowel Disease Ulcerative Colitis Type, TGF-beta2, TGF-beta-2, Transforming Growth Factor beta2. Esses termos permitirão uma análise detalhada dos efeitos nutricionais aplicados ao com ênfase na terapia dietética na modulação da neuroplasticidade.

As buscas foram realizadas de maio de 2024 a fevereiro de 2025 para identificar estudos relevantes sobre o efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais de pacientes diagnosticados com DII.

Critérios de elegibilidade

Foram analisados artigos publicados em português, espanhol ou inglês que abordaram sobre o efeito do TGF- β 2 em pacientes diagnosticados com Doença Inflamatória Intestinal, seja Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa. Quanto aos desfechos a serem analisados, considerou-se parâmetros referentes à atividade inflamatória, estado nutricional, recuperação da mucosa intestinal, remissão da doença, diarreia e, no caso de pacientes pediátricos, dados relacionados ao crescimento e desenvolvimento infantil.

Artigos que não avaliaram o efeito do TGF- β 2, amostra sem pacientes diagnosticados com Doença Inflamatória Intestinal, estudos do tipo relato ou estudo de caso e artigos com texto completo inacessível foram excluídos.

Procedimentos de Seleção, Extração e Análise de Dados

A seleção dos estudos foi realizada em três fases:

Identificação inicial: realização da busca nas bases de dados para identificar artigos e trabalhos potencialmente relevantes.

Triagem preliminar: análise de títulos e resumos para eliminar estudos duplicados ou irrelevantes, além daqueles que não atendem aos critérios de elegibilidade.

Leitura completa e extração de dados: os estudos que atenderem aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra, e os dados serão extraídos e organizados. A análise dos dados extraídos foi qualitativa, permitindo uma compreensão aprofundada sobre o efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais de pacientes diagnosticados com DII. A análise incluiu:

Classificação das Intervenções Nutricionais: identificação das intervenções com TGF- β 2.

- Avaliação da População Estudada: consideração das características demográficas e clínicas dos participantes, incluindo idade, estágio da doença e comorbidades.

- Métodos de Avaliação do efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais de pacientes diagnosticados com DII.
- Resultados Observados: parâmetros utilizados para avaliar o efeito do TGF- β 2 nos desfechos clínicos e nutricionais de pacientes diagnosticados com DII.
- Segurança e Efeitos Colaterais: consideração sobre a segurança do uso do TGF- β 2, incluindo possíveis efeitos adversos e riscos associados. A análise também deve abordar a tolerabilidade e qualquer efeito colateral relatado nos estudos.

Resultados

Referente aos resultados encontrados, Triantafillidis et al (2006) avaliaram o efeito do uso de fórmula polimérica rica em TGF- β 2, por via oral e de forma exclusiva, quanto à redução da atividade da doença em uma amostra de 29 pacientes adultos com Doença de Crohn durante o período de 4 semanas. Destaca-se que, além do tratamento nutricional, os pacientes seguiram concomitantemente com os demais tratamentos associados, inclusive o medicamentoso. Identificou-se que houve melhora clínica geral em 69% da amostra, sendo que deste percentual, 38% e 31%, respectivamente, ocorreram às custas de remissão clínica e resposta satisfatória ao tratamento nutricional, variáveis avaliadas a partir do resultado do CDAI, o qual indicou redução significativa durante o período de 4 semanas do tratamento.

No que tange aos parâmetros antropométricos, observou-se melhora estatisticamente significativa no peso, circunferência do braço, Índice de Massa Corporal (IMC) e dobras cutâneas nos pacientes da amostra em uso de fórmula rica em TGF- β 2. Além disso, foi possível observar melhora importante dos indicadores bioquímicos, como aumento da albumina, HDL e IgA e redução de LDL, PCR (Proteína C-Reativa) e marcadores inflamatórios e imunológicos (TRIANTAFILLIDIS, et al, 2006).

Em relação ao efeito do TGF- β 2 no âmbito da pediatria, Hartman e colaboradores (2008) avaliaram o efeito da suplementação de dieta polimérica enriquecida com TGF- β 2 em pacientes pediátricos com DC. A amostra foi dividida em grupos iguais de 18 indivíduos, divididos entre os grupos sem suplementação, com suplemento padrão e com suplemento contendo TGF- β 2. O estudo revelou que o último grupo apresentou redução significativa do parâmetro denominado PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index), obtendo resultado próximo ao valor indicativo de remissão da redução equivalente a <15 pontos, além de aumento do IMC (Índice de Massa Corporal). O grupo que recebeu suplemento padrão também teve redução desta variável, fato não observado entre os pacientes sem uso de suplementação.

Ainda sobre o estudo de Hartman e colaboradores (2008), os autores concluíram que o resultado do PCDAI entre o grupo de crianças em uso de suplemento com TGF- β 2 não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo com suplemento padrão, entretanto este parâmetro foi significativamente menor quando comparado ao grupo sem suplementação. Além disso, o número de crianças em remissão foi maior no grupo TGF- β 2 e, apesar de não ter sido encontrado diferença entre variáveis antropométricas e bioquímicas entre os grupos, o IMC apresentou aumento importante no grupo TGF- β 2.

À comparação entre o tratamento medicamento com corticoides e o tratamento nutricional com dieta rica em TGF- β 2, foi realizado um estudo com uma amostra de 19 pacientes entre 6 e 17 anos divididos entre grupo em uso de corticoide (n = 6) e com dieta enteral exclusiva rica em TGF- β 2 (n = 13). Foi encontrado como resultado a possibilidade de haver remissão clínica da Doença de Crohn com ambas as opções terapêuticas, apesar de não se observar diferença significativa entre os grupos (grupo corticoide: 5/6 e grupo TGF- β 2: 13/13). Entretanto, o autor identificou que a recuperação da mucosa, após 8 semanas de tratamento, foi significativamente maior no grupo com dieta aumentada em TGF- β 2. Em relação às citocinas inflamatórias, observou-se redução em ambos os grupos de tratamento, sem diferença significativa entre eles¹⁶.

Quanto aos mecanismos de ação do TGF- β 2 nas Doenças Inflamatórias Intestinais, os estudos indicam que esse fator de crescimento aumenta a produção de IgA, melhora a função de barreira intestinal por meio do fortalecimento das tight junctions, evita a deterioração das células produtoras do muco que revestem o epitélio intestinal, modula a microbiota intestinal e reduz a concentração de citocinas inflamatórias, inclusive TNF-alfa, sendo esta substância o alvo do tratamento medicamentoso com imunobiológicos^{7,11,14,15}.

Discussão:

Devido a sua patogênese as Doenças Inflamatórias Intestinais enquadram o paciente em alto risco nutricional. Dessa forma, a assistência nutricional adequada como parte do tratamento se faz necessária, visando melhorar ou minimizar os quadros de desnutrição, corrigir deficiências nutricionais, melhorar o quadro diarreico associado à doença, reduzir a inflamação gastrointestinal e, no caso de crianças, evitar ou amenizar o retardo do desenvolvimento infantil^{2,3}.

O tratamento nutricional das DIIs envolve uma dieta adequada e saudável com quantidade adequada de calorias, proteínas e nutrientes, especialmente aqueles que podem influenciar no aspecto inflamatório da doença, de modo a reduzir a inflamação e atividade da doença e levar à

remissão da mesma¹¹. Nesse sentido, há pesquisas recentes que buscam avaliar o efeito do fator de crescimento TGF- β 2 como um possível composto capaz de modular o processo inflamatório.

Considerando o efeito do TGF- β 2, sugere-se que o composto é capaz de influenciar a ocorrência e desfechos clínicos das DII por meio da modulação da inflamação, dos marcadores de inflamação intestinal e do perfil da mucosa intestinal.

Segundo as evidências científicas, no que tange à associação entre as DIIs e o TGF- β 2, este contribui para a homeostase do sistema imune por meio da regulação da ativação das células pertencentes à função imunológica e da secreção de citocinas, de modo a reduzir especialmente aquelas de perfil inflamatório por meio da antagonização da secreção e ação inflamatória, e contribui também para o desenvolvimento do sistema imune, especialmente a resposta imune inata^{13,15}. Quanto à ação do TGF- β 2 a nível gastrointestinal, sugere-se que a citocina em questão pode promover a recuperação da mucosa intestinal após injúrias, através da potencialização do processo de re-epitelização da mucosa e modulação da matriz extracelular local.

Somado a isso, a associação entre as DIIs e o TGF- β 2 ocorre também pelo fato deste induzir a remissão da doença e mantê-la por um período de tempo maior por meio da recuperação da mucosa gastrointestinal, devido a melhora da aparência e do aspecto histológico, redução da expressão de marcadores inflamatórios, TNF-alfa e proteína C-Reativa, aumento dos níveis de albumina e promoção da recuperação das funções de barreira intestinal, como a microbiota e a permeabilidade intestinal^{2,15}.

Ainda sobre o impacto do TGF- β 2 no trato gastrointestinal, a recuperação do aspecto fisiológico normal e função desta mucosa local é importante nos casos de DII porque está associada a menos complicações e melhores desfechos clínicos. Somado a isso, a reversão do quadro de disbiose para a formação de uma microbiota adequada com maior proporção de bactérias benéficas também é um dos pontos de tratamento da doença, visto que a disfunção desse sistema é um dos fatores que contribuem para o desencadeamento da doença.

Sendo assim, a melhora da atividade da doença ocorre às custas da redução do estado predominantemente inflamatório promovida pela ação do TGF- β 2 que influencia as vias metabólicas indutoras da cascata inflamatória. Junto a isso, o composto favorece o processo de recuperação da mucosa intestinal fortalecendo os compartimentos de proteção da barreira intestinal^{7,14,16}.

Conclusão:

Logo, o tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais exige a atuação multiprofissional, o que torna a Nutrição um dos componentes chaves para favorecer a melhora clínica e nutricional do quadro dos indivíduos que convivem com a doença e, nesse sentido, estudos indicam que, por meio de compostos nutricionais de perfil anti-inflamatório, a exemplo do TGF- β 2, é possível realizar a modulação intestinal e inflamatória e, com isso, reduzir os sintomas da doença. Conseqüentemente, a partir do tratamento clínico e nutricional adequado, é possível promover a melhora dos índices relacionados à morbimortalidade associada às DIIs e melhoria da qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com a doença.

Apesar da tendência de associação entre a modulação intestinal anti-inflamatória e o curso clínico das DIIs como efeito decorrente do TGF- β 2,, os estudos acerca dessa questão ainda são escassos, fato que aponta para a necessidade de desenvolvimento de novos estudos na área.

Referências:

1. Abbas AK. Imunologia Celular e Molecular. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
2. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2023 Mar;42(3):352-379.
3. Cuppari L. Nutrição Clínica no Adulto. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.
4. Santos MLD, Leite LO, Lages, ICF. Prevalence of malnutrition, according to the Glim Criteria, in patients who are the candidates for gastrointestinal tract surgery. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2022; 35:1-6.
5. GUAN, Qingdong. A comprehensive review and update on the pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. J Immunol Res. 2019;2019:1-16.
6. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1):91-9.
7. Boumessid K, Barreau F, Mas E. How Can a Polymeric Formula Induce Remission in Crohn's Disease Patients? Int J Mol Sci. 2021;22(8):1-14.
8. Ferreira GS, Deus MHA, Antonacci E Junior. Fisiopatologia e etiologias das Doenças Inflamatórias Intestinais: uma revisão sistemática de literatura. Braz. J. Health Rev. 2021; 4(4): 17061-76.
9. Parente JM, Coy CS, Campelo V, Parente MP, Costa LA, da Silva RM, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. World J Gastroenterol. 2015;21(4):1197-206.

10. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(4):259-264.
11. Triantafyllidis JK, Stamataki A, Gikas A, Sklavaina M, Mylonaki M, Georgopoulos F, et al. Beneficial effect of a polymeric feed, rich in TGF- β , on adult patients with active Crohn's disease: a pilot study. *Ann Gastroenterol.* 2006,19(1):66-71
12. Playford RJ, Ghosh S. Cytokines and growth factor modulators in intestinal inflammation and repair. *J Pathol.* 2005;205(4):417-25.
13. Wang MY, Liu WJ, Wu LY, Wang G, Zhang CL, Liu J. The Research Progress in Transforming Growth Factor- β 2. *Cells.* 2023;12(23):1-21.
14. Agin M, Yucel A, Gumus M, Yuksekkaya HA, Tumor G. The effect of enteral nutrition support rich in TGF- β in the treatment of inflammatory bowel disease in childhood. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):2-14.
15. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with Transforming Growth Factor-Beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(7):503-7
16. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, Schmitz J, Goulet O, Doré J, et al. Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(7):846-55.