

# Deficiência de vitamina D em pacientes adultos portadores de Doença de Crohn: um estudo de revisão

*Vitamin D deficiency in adult patients with crohn's disease: a review study*

Maria Eduarda de Faria Ferreira<sup>1</sup>, Marianne de Oliveira Falco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

<sup>2</sup>Doutora em Ciência da Saúde, Universidade Federal de Goiás. Docente do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

## Resumo

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes adultos portadores de doença de Crohn e seu impacto na atividade ou remissão da doença e outros desfechos clínicos associados a estes critérios. A busca científica foi realizada nas bases de dados *PubMed*, entre os meses de agosto a setembro de 2022. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão definidos, 14 artigos foram selecionados para compor o trabalho. A cerca dos resultados dos estudos, doze (85,7%) apresentaram desfechos associando significativamente a insuficiência e deficiência de vitamina D como um marcador de risco para a DC. Ainda que a insuficiência e deficiência de vitamina D tenha apresentado segurança e eficácia na maior parte dos estudos analisados, não há evidências suficientes para relacionar essa hipovitaminose a uma consequência da doença inflamatória intestinal ou um fator que contribui para sua patogênese.

**Palavras-chave:** Doença Crohn. Vitamina D. Colecalciferol.

## Abstract

*The aim of the present study is to perform a systematic review of the literature to assess the prevalence of vitamin D deficiency in adult patients with Crohn's disease and its impact on disease activity or remission and other clinical outcomes associated with these criteria. The scientific search was carried out in the PubMed databases, between the months of August and September 2022. After applying the defined inclusion and exclusion criteria, 14 articles were selected to compose the work. Regarding the results of the studies, twelve (85.7%) presented outcomes significantly associating vitamin D insufficiency and deficiency as a risk marker for CD. Although vitamin D insufficiency and deficiency has shown safety and efficacy in most of the analyzed studies, there is not enough evidence to link this hypovitaminosis to a consequence of inflammatory bowel disease or a factor that contributes to its pathogenesis.*

**Keywords:** Crohn's Disease. Vitamin D. Cholecalciferol.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma enfermidade que atinge todo o trato gastrointestinal, da boca até o ânus. Trata se mais comumente de um processo inflamatório intestinal, sendo ele agudo ou crônico. Sua origem é decorrente de vários fatores como os genéticos, alterações no lúmen dos vasos intestinais e na barreira do epitélio intestinal e, por fim, resposta imunológica anormal da

mucosa que irão desencadear a cascata imuno-inflamatória que irá resultar em lesão na mucosa do intestino<sup>1</sup>.

Essa inflamação causa diminuição da integridade da mucosa intestinal e perda das funções das células epiteliais superficiais de absorção. Pode desencadear problemas extra-intestinais como inflamação da camada média do olho (úvea), inflamação das articulações sacroilíacas, poliartrite migratória, eritema nodoso e impedimento funcional ou estrutural do fluxo urinário normal. Suas lesões podem acometer tanto o ílio e o ceco (50%), quanto o intestino delgado (15%), o cólon (20%), região anorretal (15%) e eventualmente o duodeno e o intestino<sup>2</sup>.

Os principais sintomas associados a DC são diarreia, dores abdominais e perda de peso. Possuem períodos assintomáticos que podem durar dias, meses ou anos. Sua morfologia aponta segmentos lesados no tecido intestinal, úlceras aftosas, edema mucoso e submucoso e aumento do número de linfócitos, macrófagos e plasmócitos<sup>3</sup>.

Um dos principais fatores para o desenvolvimento e progressão das doenças inflamatórias intestinais é a desregulação da resposta autoimune. Os defeitos causados na barreira do epitélio intestinal atuam como promissores da doença por meio do aumento luminal de moléculas pró-inflamatórias que irão estimular inflamação e prejuízo tecidual<sup>4</sup>.

A necessidade da vitamina D na produção de respostas imunes é indiscutível na literatura uma vez que participa de várias etapas da produção de anticorpos para a proteção corporal<sup>5</sup>. Em sua forma ativa calcitriol (D, 1,25 (OH) D<sub>3</sub>), a vitamina D interage com as células T reduzindo a multiplicação e a apresentação de antígenos o que auxilia a atividade anti-inflamatória e inibe a pró-inflamatórias. O cólon do intestino possui receptores da vitamina D ativa e respondem a ela. Uma vez que há uma redução dos níveis de vitamina D no sangue, essa resposta imune não irá acontecer da maneira adequada e pode vir a causar inflamações intestinais<sup>5</sup>.

Considerando a complexidade das interações mencionadas e as evidências de correlação entre os assuntos, esta revisão visa investigar na literatura científica a prevalência da deficiência de vitamina D, bem como sua interação com a microbiota intestinal de portadores de DC.

## **2 MÉTODO**

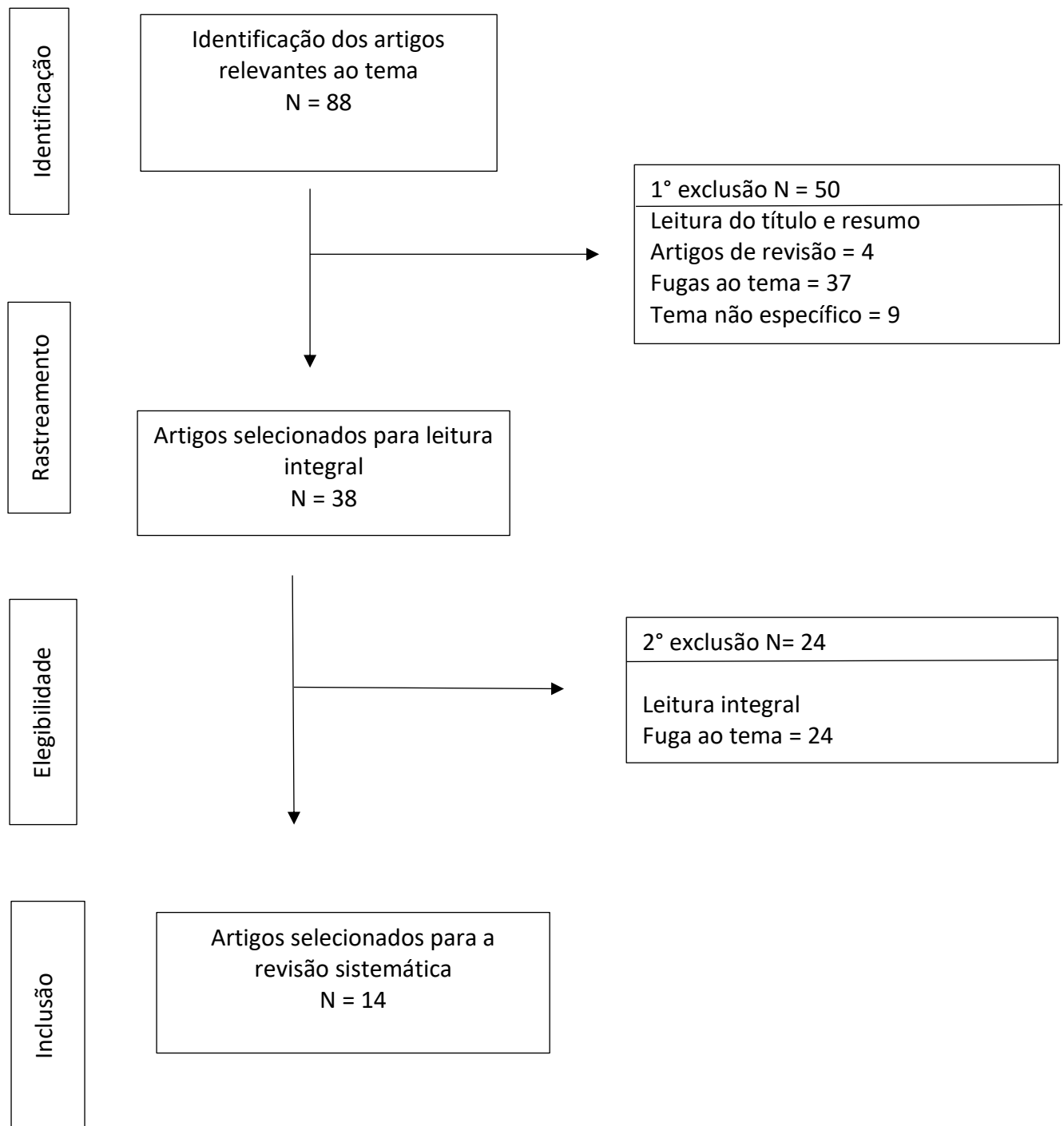
Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, elaborada após estabelecer problema clínico, sua importância e utilidade na prática clínica. Para tanto buscou-se avaliar prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes adultos portadores de DC e seu impacto na atividade ou remissão da doença e outros desfechos clínicos associados a estes critérios, como hospitalização, cirurgia, intensidade da dor.

As buscas de literatura foram realizadas na base de dados *United States National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed)*, nos idiomas inglês e português. A estratégia de busca utilizada está apresentada no quadro 1.

Parâmetros	Estratégia de busca
População	<p><i>("Crohn Disease"[mh] OR "Crohn's Enteritis"[tiab] OR "Crohn's Disease"[tiab] OR "Crohns Disease"[tiab] OR "Inflammatory Bowel Disease 1"[tiab] OR "Enteritis, Granulomatous"[tiab] OR "Granulomatous Enteritis"[tiab] OR "Enteritis, Regional"[tiab] OR Ileocolitis[tiab] OR "Colitis, Granulomatous"[tiab] OR "Granulomatous Colitis"[tiab] OR "Ileitis, Terminal"[tiab] OR "Terminal Ileitis"[tiab] OR "Ileitis, Regional"[tiab] OR "Regional Ileitides"[tiab] OR "Regional Ileitis"[tiab])</i></p>
Desfecho	<p><i>Vitamin D Deficiency[mh] OR "Deficiency, Vitamin D"[tiab] OR "Deficiencies, Vitamin D"[tiab] OR "Vitamin D Deficiencies"[tiab] OR Calcitriol[mh] OR "1,25-(OH)2D3"[tiab] OR "1,25-Dihydroxycholecalciferol"[tiab] OR "1,25 Dihydroxycholecalciferol"[tiab] OR "1,25-Dihydroxyvitamin D3"[tiab] OR "1,25 Dihydroxyvitamin D3"[tiab] OR calcifediol[mh] OR "25(OH)D"[tiab] OR "25-Hydroxyvitamin D 3"[tiab] OR "25 Hydroxyvitamin D 3"[tiab] OR "25-hydroxyvitamin D"[tiab])</i></p>
Comparação	1 AND 2
Metodologia	Estudos transversais coorte ou caso controle
Pesquisa no banco de dados	Agosto a setembro de 2022

Quadro 1 – Estratégia de busca.

**Figura 1** – Fluxograma de seleção de artigos para a revisão sistemática.



Foram incluídos artigos que avaliaram resultados de estudos clínicos, observacionais e multicêntricos, publicados no período de 2012 a 2022, nos idiomas inglês e português, realizados em indivíduos maiores que 18 anos.

Foram excluídos os artigos de revisão, metanálise, estudos de caso, comentários e resumos, com publicação anterior a 2012, realizados em animais e em crianças, adolescentes menores de 18 anos e grávidas e aqueles que fugiam ao escopo proposto.

Artigos que não apresentaram a prevalência da DC também foram excluídos.

Após a busca nas bases de dados, utilizando as palavras-chave e os filtros, foi realizado o processo de relevância dos estudos. No primeiro momento a leitura dos títulos dos estudos foi realizada, seguido pela leitura dos resumos, sendo desconsiderados aqueles que não possuíam clara relação com o tema. Na etapa posterior foi realizada a leitura na íntegra dos estudos, os quais atenderam os critérios de elegibilidade seguiram para extração de dados.

Para a criação da narrativa do estudo foram extraídos dados dos artigos selecionados, como autor, ano de publicação e país de estudo, metodologia, idade, sexo, o tamanho da amostra, prevalência da deficiência de vitamina D, parâmetro utilizado para deficiência/insuficiência vitamina D, se existe suplementação vitamina D e principais resultados.

Os artigos que apresentaram as concentrações séricas de vitamina D em nmol/L foram convertidos para ng/mL, a fim de padronizar a apresentação dos dados e facilitar a comparação dos resultados.

Após a seleção dos artigos, observou-se que a maioria avaliou no mesmo texto mais de uma doença inflamatória intestinal, as quais eram DC, colite ulcerativa ou síndrome do intestino irritável e não apenas DC. Assim para atender ao escopo deste trabalho foram compilados no quadro de resultados apenas as informações inerentes à DC.

### **3 RESULTADOS**

Foram selecionados 14 estudos, sendo treze com delineamento observacional transversal tipo coorte e um do tipo caso controle. A Noruega contribuiu com dois estudos, sendo ambos realizados com pacientes recrutados em nove hospitais da região sudeste e regiões ocidentais da Noruega <sup>6 7</sup> e outras cooperações foram de países como os Estados Unidos<sup>8 9 10</sup>, Irã <sup>11</sup>, Holanda <sup>12</sup>, Hungria <sup>13</sup>, Portugal <sup>14</sup>, Coreia do Sul <sup>15</sup>, Espanha <sup>16</sup>, Itália<sup>17</sup> e Romênia<sup>18</sup>

Os artigos utilizados nesta revisão são recentes, com publicação nos últimos dez anos, o mais antigo é de 2013 <sup>10 12 13</sup>. Na somatória dos participantes dos estudos selecionados foram avaliadas 3.890 pessoas, sendo 52,8% de mulheres e 47,2% de homens. Doze dos estudos apresentaram tamanho amostral menor que 500 participantes e a amostra mínima constatada foi formada por 14 indivíduos<sup>18</sup>, enquanto a maior foi desenvolvida com 1769 participantes<sup>10</sup>. Os estudos foram desenvolvidos com adultos acima de 18 anos, excluindo-se crianças, adolescentes e grávidas. Não

houve homogeneidade na apresentação dos níveis encontrados de vitamina D sérica, ou seja, foram avaliadas pessoas com deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D.

Autor/Ano/País	Metodologia	População (número participantes, idade, sexo)	Prevalência da deficiência de vitamina D (%)	Parâmetro utilizado para deficiência/insuficiênci a vitamina D	Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D	Atividade da doença	Dor
Lórinczy, Katalin <i>et al</i> <sup>13</sup> 2013 Hungria	Estudo transversal de coorte	DC: 128 Sexo relata quantidade para todas as doenças citadas Idade média: 35,8±12,0 anos	- 52% deficiência leve de vitamina D - 28% deficiência grave de vitamina D	Adequado: > 30 ng/mL Deficiência leve: 15-30 ng/mL Deficiência grave: < 15 ng/mL	- não houve correlação entre os índices de atividade clínica; índice de atividade da DC nem os parâmetros inflamatórios laboratoriais e níveis de vitamina D. - a deficiência de vitamina D ocorre mais frequentemente na DII (especialmente na DC) do que na população em geral. - a má absorção não desempenha papel significativo no desenvolvimento do estado de deficiência.		NA

Continuação quadro 2

Autor/Ano/País	Metodologia	População (número participantes, idade, sexo)	Prevalência da deficiência de vitamina D (%)	Parâmetro utilizado para deficiência/insuficiência vitamina D	Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D	Dor
de Bruyn, Jessica R <i>et al</i> <sup>12</sup> 2013 Boston	Estudo prospectivo caso-controle	DC: 101 Feminino: 70 Masculino: 31 Idade média: 41 anos	54% deficiência de vitamina D	Normais: > 30 ng/mL Subótimos: entre 20 e 30 ng/mL Deficientes: < 20 ng/mL	Atividade da doença a deficiência de vitamina D é frequentemente observada em pacientes com DC	NA
Ananthkrishnan, Ashwin N <i>et al</i> <sup>10</sup> 2013 Massachusetts	Estudo transversal de coorte	DC: 1769 Feminino: 1079 Masculino: 690 Idade média: 48 anos	28% insuficiência de vitamina D 32% deficiência de vitamina D	Suficiente: > 30 ng/mL Deficiente: < 20 ng/mL Insuficiente: 20 – 30 ng/mL	- existe um risco menor de cirurgias e internações em pacientes com DC que normalizam seu status de vitamina D. - a normalização de vitamina D possui um risco menor de subsequentes doenças relacionadas à DC.	NA



Continuação quadro 2

Autor/Ano/País	Metodologia	População (número participantes, idade, sexo)	Prevalência da deficiência de vitamina D (%)	Parâmetro utilizado para deficiência/insuficiência vitamina D	Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D	Dor
Ham, Maggie <i>et al</i> <sup>9</sup> 2014 Boston	Estudo transversal de coorte	DC: 37. Feminino: 18 Masculino: 19 Idade média: 32 anos	Nível sérico em pacientes com doença ativa foi de 27 ng/mL. Já os pacientes em remissão obtiveram 38 ng/mL	NR	Atividade da doença - vitamina D é significativamente menor naqueles com DC ativa - a expressão gênica do receptor de vitamina D foi maior nas células T do sangue periférico de pacientes com doença ativa do que naqueles em remissão	NA

Continuação quadro 2

Autor/Ano/País	Metodologia	População (número participantes, idade, sexo)	Prevalência da deficiência de vitamina D (%)	Parâmetro utilizado para deficiência/insuficiência vitamina D	Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D	Dor
Dumitrescu, Gabriela <i>et al</i> <sup>18</sup> 2014 Romênia	Estudo transversal de coorte	DC: 14 Feminino: 6 Masculino: 8 Idade média: 36 ± 9 anos	35,7% deficiência de vitamina D 42,8% insuficiência de vitamina D 21,4% suficiência de vitamina D	Suficientes: > 30 ng/mL Insuficientes: 20-30 ng/mL Severamente Deficientes: < 20 ng/mL	Atividade da doença - vitamina D é significativamente menor naqueles com nível moderado e grave da DC do que naqueles em remissão da DC - concentração sérica de vitamina D é significativamente menor naqueles com DC comparado a indivíduos saudáveis - concentrações de vitamina D não se correlacionaram com a estação do ano em pacientes com DC	NA

Continuação quadro 2

Autor/Ano/País	Metodologia	População (número participantes, idade, sexo)	Prevalência da deficiência de vitamina D (%)	Parâmetro utilizado para deficiência/insuficiência vitamina D	Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D	Dor
Raftery, Tara <i>et al</i> <sup>23</sup> 2015 Nova York	Estudo transversal de coorte	DC: 119 Feminino: 62 Masculino: 57 Idade média: 44,8 anos	36% deficiência de vitamina D 38,7% insuficiência de vitamina D	Suficiente: 30 ng/mL Insuficiência: 20 -29 ng/mL Deficiência: < 20 ng/mL	- a deficiência de vitamina D possui associação entre aqueles em remissão clínica, mas não naqueles com doença ativa.	NA
Castro, Francisca Dias De <i>et al</i> <sup>14</sup> 2015 Portugal	Estudo transversal de coorte	DC: 57 Feminino: 41 Masculino: 16 Média de idade: 33,8 ± 9.8 anos	30% deficiência de vitamina D 72% insuficiência de vitamina D	Deficiência: < 20 ng/mL	- o uso de terapia biológica ou história prévia de ressecção intestinal não foram associados à deficiência de vitamina D - a remissão clínica foi significativamente associada com suficiência de vitamina D	NA

Continuação quadro 2

Autor/Ano/País	Metodologia	População (número participantes, idade, sexo)	Prevalência da deficiência de vitamina D (%)	Parâmetro utilizado para deficiência/insufi ciência vitamina D	Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D	Dor
Torki, Mehdi <i>et al</i> <sup>11</sup> 2015 Irã	Estudo transversal de coorte	DC: 48. Feminino: 30 Masculino: 18 Idade média: 42,0 anos	50% deficiência e insuficiência de vitamina D	Insuficiência: 20- 30 ng/mL Deficiência: < 20 ng/mL	- não houve correlação linear entre a concentração sérica de 25[OH]D e escores de atividade da doença - nenhuma associação foi encontrada entre o status de vitamina D e marcadores séricos de inflamação (VHS, PCR e leucócitos do sangue)	NA
Frigstad, Svein Oskar <i>et al</i> <sup>6</sup> 2017 Noruega	Estudo transversal de coorte	DC: 230 Feminino: 86 Masculino: 92 Idade Média: 40 anos	53% deficiência de vitamina D 8% deficiência grave de vitamina D	Deficiência: < 20 ng/mL Deficiência grave: < 10 ng/mL	-a deficiência de vitamina D é comum em DII e especialmente em DC, com prevalência de 53%. - a deficiência de vitamina D foi associada a maiores sintomas de atividade da doença e taxas de recaída durante o ano anterior em DC.	NA

Continuação quadro 2

<b>Autor/Ano/País</b>	<b>Metodologia</b>	<b>População (número participantes, idade, sexo)</b>	<b>Prevalência da deficiência de vitamina D (%)</b>	<b>Parâmetro utilizado para deficiência/insuficiência vitamina D</b>	<b>Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D</b>	
Venkata, Krishna V R <i>et al</i> <sup>8</sup> 2017 Estados Unidos	Estudo transversal de coorte	C: 196 Feminino: 128 Masculino: 74 Idade média: 50 anos	58,7% nível médio baixo de vitamina D 41,3% nível adequado de vitamina D	Nível médio baixo de vitamina D: < 30 ng/mL Nível médio adequado de vitamina D: 30-100 ng/mL	Pacientes com DC com baixo nível médio de vitamina D tiveram 1,76 vezes mais chances de serem admitidos durante o período de observação em comparação com aqueles com um nível adequado de vitamina D	Atividade da doença Dor
Olmedo Martín, Raúl Vicente <i>et al</i> <sup>16</sup> 2018 Espanha	Estudo transversal de coorte	DC: 150 Feminino: 74 Masculino: 76 Idade média: 36 ± 17,69 anos	33,3% deficiência de vitamina D 38% insuficiência de vitamina D	Deficiência: < 20 ng/mL Insuficiência: 20-29 ng/mL Adequado: > 30 ng/mL	- não foi observada associação entre a concentração de 25OHD com a duração da doença - pacientes com intervenções cirúrgicas prévias apresentou uma concentração de 25OHD menor do que a de pacientes não operados	NA

Continuação quadro 2

Autor/Ano/País	Metodologia	População (número participantes, idade, sexo)	Prevalência da deficiência de vitamina D (%)	Parâmetro utilizado para deficiência/insuficiência vitamina D	Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D	Atividade da doença	Dor
Mentella, M.C.; Scaldeferri, F.; Pizzoferrato, M.; Gasbarrini, A.; Miggiano, G.A.D <sup>17</sup> 2019 Itália	Estudo transversal de coorte	DC: 101 Feminino: 50 Masculino: 51 Idade média: 37,9 anos	Pacientes com DC obtiveram deficiência de vitamina D em 38,6% e insuficiência em 25,7%	Deficiência de vitamina D: < 20 ng/mL Insuficiência: 21-29 ng/mL Suficiente: 30-50 ng/mL	A hipovitaminose D foi maior na atividade leve da doença	NA	NA
Frigstad, Svein Oskar <i>et al</i> <sup>7</sup> 2019 Noruega	Estudo transversal de coorte	DC: 229 Feminino: 116 Masculino: 113 Idade média: 40 anos	54,6% deficiência de vitamina D 30,1% insuficiência de vitamina D	Suficiente: > 30 ng/mL Insuficiente: 20-30 ng/mL Deficiência: <20 ng/mL	NA	NA	Não houve associação entre a intensidade da dor e a deficiência de vitamina D

Continuação quadro 2

Autor/Ano/País	Metodologia	População (número participantes, idade, sexo)	Prevalência da deficiência de vitamina D (%)	Parâmetro utilizado para deficiência/insuficiência vitamina D	Resultados Condições encontradas na deficiência de vitamina D	Atividade da doença	Dor
Ham, Nam Seok <i>et al</i> <sup>15</sup> 2021 Coreia do Sul	Estudo transversal de coorte	DC: 711 Feminino: 210 Masculino: 501 Idade Média: 24,5 anos	92% deficiência e insuficiência de vitamina D	Deficiência grave: <10 ng/mL Deficiência: 10-20 ng/mL Deficiência limítrofe: 20- 30 ng/mL	- vitamina D é significativamente menor naqueles com nível moderado e grave da DC do que naqueles em remissão da DC - a taxa de ressecção intestinal foi significativamente associada com deficiência grave de 25(OH)D - a deficiência grave de 25(OH)D pode ser um marcador de um curso clínico mais agressivo da DC		NA

Quadro 2 - Apresentação das características e dos principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática.

NA = Não avaliado; NR = Não relatado.

Para avaliação de vitamina D sérica, os parâmetros mais utilizados identificados foram: deficiente em vitamina D: <20 ng/mL, insuficiente em vitamina D: 20-29 ng/mL e suficiência de vitamina D: ≥ 30 ng/mL. Outras avaliações séricas foram: deficiência grave: <10 ng/mL, subótimos: 20-30 ng/mL, deficiência leve: 15-30 ng/mL. Todos utilizaram a retirada de sangue periférico para a amostragem de quantificação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D a partir da realização do exame Ensaio imunossorvente ligado a enzima de hidroxí vitamina D com um leitor de microplacas. A diferença média nas concentrações de 25(OH)D entre pacientes com DC em comparação com controles saudáveis variou entre 16,58 e 8,19 ng/mL e entre 8,98 e 7,50 ng/mL para controles não saudáveis. Os valores para 1,25(OH)<sub>2</sub>D variaram entre 11,50 e 34,79 pg/mL. Todos os artigos utilizados não incluíram suplementação.

No estudo feito por meio de caso controle<sup>12</sup>, as concentrações séricas médias de vitamina D em pacientes com DC foram significativamente menores do que em controles saudáveis. Além disso, o grau da doença obteve alta significância na quantidade plasmática de vitamina D nos participantes dos estudos, sendo mais visto em pacientes graves do que aqueles em remissão ou inativa. O uso de imunomoduladores, terapia biológica ou história prévia de ressecção intestinal não foram associados à deficiência de vitamina D.

Para avaliação dos desfechos dos estudos transversais de coorte, a maioria dos estudos retorna à informação de que a hipovitaminose de vitamina D é comum em doença inflamatória intestinal, especialmente em DC. Ademais, a deficiência de vitamina D foi associada a maiores sintomas de atividade da doença e taxas de recaída durante o ano anterior em DC. Os níveis de vitamina D não foram correlacionados com densidade mineral óssea normal, osteopenia ou osteoporose em pacientes com DC. Por fim, existe um risco menor de cirurgias, internações subsequentes doenças relacionadas à DC nos pacientes que normalizam seu status de vitamina D.

O uso de imunomoduladores, terapia biológica ou história prévia de ressecção intestinal não foram associados à deficiência de vitamina D em alguns estudos utilizados<sup>13 14 17</sup>. Não houve associação entre a intensidade da dor e a deficiência de vitamina D<sup>7</sup>. Não foi observada associação entre a concentração de 25OHD com a duração da doença. Pacientes com intervenções cirúrgicas prévias apresentou uma concentração de 25OHD menor do que os não operados<sup>16</sup>.

#### **4 DISCUSSÃO**

As pesquisas analisadas na presente revisão demonstram alta prevalência de insuficiência ou deficiência de vitamina D em pacientes portadores de Doença de Crohn, variando entre 10 e 30 ng/mL. Estes resultados revelam presença de condições adversas que impactam negativamente na



atividade da doença. Isto já era prenunciado, outra revisão identificou desfechos similares em estudos observacionais<sup>19</sup>, em que a deficiência de vitamina D ocorre mais frequentemente na DC do que na população em geral e com consequências na atividade da doença. Este fator pode ser associado ao resultado da interrupção da circulação entero-hepática no íleo terminal, diminuindo a absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D<sup>14</sup>. Entretanto, deve ser mais bem estudado o motivo pelo qual a insuficiência ou deficiência de vitamina D se mostrou mais frequente em pacientes portadores de Doença de Crohn.

Na DC, a insuficiência ou deficiência de vitamina D está diretamente associada à sua manifestação e ainda ao seu agravamento<sup>6</sup>. Durante análise dos artigos também se observou que pacientes com DC com deficiência de vitamina D tiveram 1,76 vezes mais chances de serem admitidos em hospitais durante o período de observação em comparação com aqueles com um nível adequado de vitamina D<sup>8</sup>. Além disso, existe um risco menor de cirurgias e internações nos pacientes que normalizam seu status de vitamina D<sup>10</sup>. Após análise dos estudos selecionados, verificou-se que essa informação poderia apontar que a vitamina D tem um papel protetor em relação a doenças autoimunes e que a insuficiência e deficiência dela são, muito possivelmente, um fator de risco para cirurgias e hospitalizações em pacientes com DC<sup>14</sup>. Isso se dá pelo efeito da vitamina D no sistema imunológico. De maneira geral, ela se traduz em aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida, ajudando assim tanto nas doenças autoimunes, como a DC, como também na resposta imunológica dos pacientes, levando assim a internações e complicações clínicas<sup>20</sup>.

A deficiência de vitamina D foi significativamente associada a maiores sintomas da atividade da doença como diarreia e dores abdominais<sup>6</sup>. Esses resultados estão relacionados devido ao importante papel vitamina D no sistema imunológico inato e na resposta inflamatória. As ações advindas da vitamina D sobre o sistema imune são mediadas pelos receptores de vitamina D (VDR)<sup>10</sup>. Os receptores VDRs ficam localizados nos linfócitos T do sistema sanguíneo periférico e nas células apresentadoras de antígeno. Através dos receptores VDRs a vitamina D, na sua forma ativa, anula a proliferação de células T-helper 1 e inibe a secreção de interleucina<sup>10</sup>. Ela também induz a proliferação de células T reguladoras que regulam a resposta inflamatória, impedindo que as células imunes continuem indefinidamente a exercer sua função imunológica, colaborando com a diminuição da atividade da doença e, conseqüentemente, com seus sintomas. No entanto, embora existam evidências do papel da vitamina D na patogênese da DC, não está claro se a deficiência de vitamina D resulta em doenças gastrointestinais crônicas ou inchaços, que são sintomas que indicam atividade da doença<sup>10</sup>.

Outro resultado encontrado nesta revisão foi que a insuficiência e deficiência de vitamina D é maior no período de atividade da doença do que no período de remissão da DC<sup>17</sup>. Esse resultado também foi encontrado por outros estudos. Estudo de coorte retrospectivo realizado por Janssen *et al*<sup>21</sup>, com 384 pacientes, destinado a determinar fatores de risco para deficiência de vitamina D, encontrou que a deficiência de vitamina D está relacionada com a atividade da DC e que aumentando seus níveis séricos, a atividade da doença diminui significativamente. Outro estudo que embasa o tema abordado seria o artigo de Jorgensen *et al*<sup>22</sup>, que também investigou os efeitos da vitamina D em um estudo randomizado e duplo-cego controlado por placebo em 108 pacientes com DC em remissão. O artigo utilizou a ingestão de 1200 UI de vitamina D (n = 46) para o grupo de testagem ou placebo (n = 48) diariamente durante 12 meses. Nos resultados encontrados pelos autores, foi demonstrado que a taxa de recaída foi menor no grupo de testagem, ou seja, no grupo onde foi feita a suplementação de vitamina D.

Ainda é possível observar que a insuficiência e deficiência de vitamina D induz condições desfavoráveis para a qualidade de vida destes indivíduos. A atividade da doença e o nível sérico de Vitamina D estão relacionados de forma equivalente, ou seja, quanto maior a deficiência, maior a atividade da doença. Este resultado foi encontrado por 6 estudos<sup>9 14 15 17 18 23</sup>, e pode ter como principal causa o fato da deficiência de vitamina D afetar as funções da barreira intestinal e sistema imunológico, causando a Síndrome de Má Absorção, que pode vir a ser desenvolvida em consequência de a DC ser uma doença que causa várias inflamações no trato gastrointestinal, focando-se no intestino. Porém, são necessários estudos sobre o tema.

Após os estudos inclusos nesta revisão concluírem que insuficiência e/ou deficiência de vitamina D, em portadores de DC estar associado a piora de sintomas, aumento de risco de cirurgia e internação, não ser observado recomendações sobre a importância de um profissional nutricionista na atenção deste paciente. As diretrizes de Doença Inflamatória Intestinal<sup>24</sup>, a qual incluem DC, recomendam que o acompanhamento nutricional é parte essencial no cuidado e manejo desta população. Nesse quesito, o papel do profissional nutricionista dentro do tema abordado é de extrema importância, uma vez que por meio do acompanhamento pode prevenir a deficiência de vitamina D através de uma alimentação adequada e uma possível suplementação preventiva, além de reconhecer sinais de deficiência de vitamina D em pacientes com doenças intestinais para melhor manejo da situação.

Para a produção desta revisão foram encontradas algumas limitações. Os textos que foram selecionados para discorrer sobre o assunto obtiveram definições de deficiência e insuficiência de vitamina D diferentes, tanto na categorização dos valores limites, quanto nas unidades de medida, este aspecto pode influenciar na análise final dos resultados dos estudos inclusos nesta revisão.

Além disso, a grande maioria dos estudos incluíram em sua amostra tanto indivíduos com diagnóstico de colite ulcerativa quanto DC. É certo que os autores separaram a amostra e realizaram análises estatísticas separadas para cada patologia, entretanto na análise dos resultados encontrados na discussão ocorreu de não haver dissociação ao ser avaliado principalmente os sintomas. Isto, dificultou a síntese e principalmente a análise de resultados trazidos por esta revisão. Assim perante dúvidas ou incertezas das conclusões de resultados especificamente sobre DC, os dados não foram apresentados nesta revisão.

## **5 CONCLUSÃO**

A baixa concentração sérica de vitamina D esteve associada com a DC. Indivíduos com diagnóstico de DC tiveram mais chances de apresentar insuficiência e deficiência de vitamina D. Além disso, a insuficiência e deficiência de vitamina D se mostrou inversamente associada à atividade da doença, recaídas mais frequentes, maior risco de cirurgias e internações e pior qualidade de vida em comparação aos pacientes com níveis séricos normais de vitamina D.

Não está claro se a deficiência de vitamina D é uma consequência da DII ou um fator que contribui para sua patogênese. No entanto, a vitamina D pode ser um importante mediador na patogênese da DC e por esse motivo é de extrema importância que haja estudos mais abrangentes sobre como a vitamina D modifica os níveis de inflamação em doenças autoimunes, seu efeito exato na atividade e agravamento da doença e uma quantificação ideal para a utilização de 25(OH)D com função terapêutica.

Como é visto em grande parte da literatura disponível sobre o tema, a vitamina D tem papel importante na qualidade de vida dos indivíduos com DC. Por esse motivo, parece importante que seja oferecido aos pacientes medições do nível sérico de vitamina D frequentemente, além de mostrar maneiras de se conseguir vitamina D de maneira segura e acessível, como tomando sol todos os dias, ingerindo alimentos que possuam quantidade significativa de vitamina D ou consumindo suplementações eficazes para uma melhor qualidade de vida e redução na sintomatologia. E nesta perspectiva é necessário que o nutricionista faça parte do cuidado a esta população, tanto na prevenção da insuficiência/deficiência quanto na manutenção de níveis adequados de vitamina D.

## REFERÊNCIAS

1. Lanna, Cristina Costa Duarte *et al.* Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. *Revista Brasileira de Reumatologia* [online]. 2006, v. 46, suppl 1 [Acessado 23 novembro 2022], pp. 45-51.
2. JUNIOR, S.C.R; ERRANTE, P.G. Doença de Crohn, diagnóstico e tratamento. *Atas de Ciências da Saúde*. 2016, v.4, n. 4, p. 31-50.
3. RODRIGUES, S. C.; PASSIONE, C.M.S; PAGANOTTO, M. Aspectos nutricionais na doença de Crohn. *Caderno da Escola de Saúde Nutrição*, 2008, v, 1, n. 1, p. 1-8.
4. LOURENÇO, Shephane Mota; NASCIMENTO, Déborah Alvares do. Níveis sanguíneos de vitamina D em uma população com doença de Crohn no Distrito Federal. 2017. Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica (Pós-graduação e Pesquisa) - Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.
5. STARCHL, C.; SCHERKL, M.; AMREIN, K. *Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. Nutrient*. 2021, v. 13, n. 6, p. 1-13.
6. Frigstad, Svein Oskar *et al.* "Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population." *Scandinavian journal of gastroenterology* vol. 52,1 (2017): 100-106. doi:10.1080/00365521.2016.1233577
7. Frigstad, Svein Oskar *et al.* "Pain Severity and Vitamin D Deficiency in IBD Patients." *Nutrients* vol. 12,1 26. 20 Dec. 2019, doi:10.3390/nu12010026
8. Venkata, Krishna V R *et al.* "Impact of vitamin D on the hospitalization rate of Crohn's disease patients seen at a tertiary care center." *World journal of gastroenterology* vol. 23,14 (2017): 2539-2544. doi:10.3748/wjg.v23.i14.2539
9. Ham, Maggie *et al.* "Vitamin D levels in adults with Crohn's disease are responsive to disease activity and treatment." *Inflammatory bowel diseases* vol. 20, 5 (2014): 856-60. doi:10.1097/MIB.000000000000016
10. Ananthkrishnan, Ashwin N *et al.* "Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease." *Inflammatory bowel diseases* vol. 19,9 (2013): 1921-7. doi:10.1097/MIB.0b013e3182902ad9
11. Torki, Mehdi *et al.* "Vitamin D Deficiency Associated with Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Diseases." *Digestive diseases and sciences* vol. 60,10 (2015): 3085-91. doi:10.1007/s10620-015-3727-4
12. de Bruyn, Jessica R *et al.* "Vitamin D deficiency in Crohn's disease and healthy controls: a prospective case-control study in the Netherlands." *Journal of Crohn's & colitis* vol. 8,10 (2014): 1267-73. doi:10.1016/j.crohns.2014.03.004
13. Lőrinczy, Katalin *et al.* "D-vitamin-szint mérése hazai gyulladásoos bélbeteggekben" [Vitamin D level in Hungarian patients with inflammatory bowel diseases]. *Orvosi hetilap* vol. 154,46 (2013): 1821-8. doi:10.1556/OH.2013.29750
14. Castro, Francisca Dias De *et al.* "LOWER LEVELS OF VITAMIN D CORRELATE WITH CLINICAL DISEASE ACTIVITY AND QUALITY OF LIFE IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE." *Arquivos de gastroenterologia* vol. 52,4 (2015): 260-5. doi:10.1590/S0004-28032015000400003
15. Ham, Nam Seok *et al.* "Influence of Severe Vitamin D Deficiency on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease." *Digestive diseases and sciences* vol. 66,2 (2021): 587-596. doi:10.1007/s10620-020-06207-4
16. Olmedo Martín, Raúl Vicente *et al.* "Vitamin D deficiency in outpatients with inflammatory bowel disease: prevalence and association with clinical-biological activity." *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva* vol. 111,1 (2019): 46-54. doi:10.17235/reed.2018.5714/2018
17. Mentella, M.C.; Scaldaferrri, F.; Pizzoferrato, M.; Gasbarrini, A.; Miggiano, G.A.D. *The Association of Disease Activity, BMI and Phase Angle with Vitamin D Deficiency in Patients with IBD. Nutrients* 2019, 11, 2583. <https://doi.org/10.3390/nu11112583>

18. Dumitrescu, Gabriela *et al.* "Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and inflammatory bowel disease characteristics in Romania." *World journal of gastroenterology* vol. 20,9 (2014): 2392-6. doi:10.3748/wjg.v20.i9.2392
19. Sadeghian, Mehdi *et al.* "Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 2016, vol. 32,5: 505-14. doi:10.1016/j.nut.2015.11.008
20. Marques, Cláudia Diniz Lopes *et al.* A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia* [online]. 2010, v. 50, n. 1, pp. 67-80. Epub 10 Mar 2010. ISSN 1809-4570. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>.
21. JAHNSEN, J. *et al.* Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2002 v. 37, n. 2, p. 192-199.
22. JORGENSEN, Soren Peter *et al.* Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2010, v. 32, n. 3, p. 377-383.
23. Raftery, Tara *et al.* "Vitamin D Status Is Associated with Intestinal Inflammation as Measured by Fecal Calprotectin in Crohn's Disease in Clinical Remission." *Digestive diseases and sciences* vol. 60,8 (2015): 2427-35. doi:10.1007/s10620-015-3620-1
24. Consenso brasileiro sobre a doença inflamatória intestinal. *Arquivos de Gastroenterologia* [online]. 2010, v. 47, n. 3, pp. 313-325. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000300019>>. Epub 29 Nov 2010. ISSN 1678-4219.