

O PAPEL DA VITAMINA D NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS
THE ROLE OF VITAMIN D IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

MARIA EUGÊNIA OLIVEIRA DANTAS¹, SUELI ESSADO PEREIRA²

- (1) Acadêmica de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC
Goiás - Goiânia/GO, Brasil
(2) Mestre docente da PUC Goiás - Goiânia/GO, Brasil

1- Local de realização do estudo: Goiânia/GO, Brasil

2- Responsável pela correspondência: Maria Eugênia O. Dantas
Endereço: Rua 19 nº 50 – Vila Jaraguá – CEP: 74655-080
Telefone: (062) 98117-8443
E-mail: meo_dantas@hotmail.com

3- Fonte de financiamento: declaramos que não houve apoio nem financiamento para realização dessa pesquisa, a qual utilizou recursos próprios assim como as buscas de dados foram realizadas pela internet e reuniões em equipe mediante plataforma TEAMS da Microsoft / PUC Goiás.

4- Conflitos de interesse: declaramos para os devidos fins que as autoras não têm conflitos de interesses de espécie alguma relacionada a essa pesquisa.

RESUMO

Introdução: As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são patologias inflamatórias e crônicas que afetam o trato gastrointestinal (TGI), sendo as mais comuns Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RU). A vitamina D tem total relação com essas doenças, pois é muito comum a deficiência nesses pacientes, devido a uma série de fatores. **Objetivos:** Verificar as consequências da deficiência de vitamina D e os benefícios trazidos pelos níveis adequados e suplementação. **Métodos:** Revisão sistemática narrativa, com busca realizada nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), mediante os portais da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos Capes e Google Acadêmico, utilizando os descritores: Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, Colite Ulcerativa, Deficiência de Vitamina D. **Resultados:** Foram incluídos 11 artigos que demonstraram prevalência de deficiência no sexo feminino e que a baixa de vitamina acarreta risco de câncer e baixa densidade mineral óssea. Os níveis adequados associados a suplementação evidenciaram menor fase ativa da doença e diminuição dos marcadores inflamatórios. **Conclusão:** Os níveis adequados de vitamina D trazem efeitos positivos nos pacientes com DII e que são necessários exames rotineiros para monitorar essas dosagens.

PALAVRAS-CHAVES: Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, Colite Ulcerativa, Deficiência de Vitamina D.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are inflammatory and chronic diseases that affect the gastrointestinal tract (GIT), the most common being Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (RU). Vitamin D is totally related to these diseases, as deficiency in these patients is very common, due to a series of factors. **Objective:** Check the consequences of this deficiency and what are the benefits brought by the appropriate levels and supplementation. **Methods:** Search performed in the databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (PubMed) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), through the Virtual Health Library (VHL) portals, Capes Journals and Google Scholar using the descriptors: Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Vitamin D Deficiency. **Results:** Eleven articles were included that demonstrate the prevalence of deficiency in females and that low vitamin D leads to cancer risk and low bone mineral density. Adequate levels associated with supplementation showed less active disease and decreased inflammatory markers. **Conclusion:** It is concluded that adequate levels of vitamin D have positive effects on patients with IBD and that routine tests are necessary to monitor these dosages.

KEY-WORDS: Inflammatory Bowel Diseases, Crohn Disease, Colitis Ulcerative, Vitamin D Deficiency.

INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são caracterizadas por reações inflamatórias crônicas, idiopáticas, repetitivas, do trato gastrointestinal (TGI). Dentre essas afecções, as que mais se destacam são a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU), que apresentam alguns sintomas clínico-patológicos sobrepostos e outros distintos, devendo sempre ser realizado um diagnóstico diferencial¹⁻³.

Nas DII o fluxo e os sinais clínicos podem alterar, em alguns pacientes, ocorrendo em intervalos de remissão e de intensificação, mas em outros, a doença segue instantaneamente. Dentre os principais sintomas estão: perda de sangue, dor abdominal, náuseas, vômitos e perda do apetite. Além disso, a gravidade da patologia está diretamente ligada com a extensão das lesões. A DC pode afetar todo TGI, da boca ao ânus com um desenvolvimento transmural e descontínuo. Mais frequentemente atinge o íleo terminal e o colón com episódios recorrentes de diarreia sanguinolenta, tenesmo e fortes dores abdominais. A RU consiste na inflamação contínua e limitada ao colón e ao reto, sendo mais recorrente no retossigmóide e possível avanço por todo o colón com comprometimento delimitado a mucosa. Apresenta-se causando lesões erosivas e sangramento intestinal^{2,4-6}.

Estudos mostram que a partir do século 20, as DII foram consideradas patologias mais prevalentes nos países da América do Norte, Europa e Oceania. Com a

entrada do século 21, se tornaram doenças globais e aumentaram a incidência na Ásia, América do Sul e África e a prevalência continua a aumentar na América do Norte, países da Europa, Austrália e Nova Zelândia^{7,8}. Na América do Norte foi relatado a maior incidência de RU com 19,2 por 100.000 habitantes/ano e prevalência de 505 por 100.000 habitantes. Já na DC apontou-se 20,2 por 100.000 habitantes/ano e 322 por 100.000 habitantes de incidência e prevalência, respectivamente⁹.

Um estudo feito em Alberta no Canadá, revelou que a prevalência deve aumentar de 660 para 790 por 100.000 habitantes entre 2015 a 2025, com isso o número total de pacientes com DII em 2025 será 70% maior que em 2015. Outro ponto crítico é que o número de novos casos da DII pediátrica está aumentando no Canadá e a prevalência real em 2025 pode ser maior que o valor esperado⁷.

No Brasil os estudos são escassos sobre prevalência desse distúrbio. Quanto à incidência das DII, foi realizado um estudo em São Paulo¹⁰ que analisou esses dados no período de 2012 a 2015 com relação a DC e RU, levantando respectivamente valores de 6,14 e 7,16 casos novos por 100.000 habitantes/ano. Em relação as faixas etárias, as maiores ocorrências foram de 21 a 60 anos, predominando entre 31 e 50 anos neste mesmo estudo.

Durante o quadro clínico das DII, a desnutrição assume um papel de destaque pois os pacientes cursam com ingestão alimentar reduzida, aumento das perdas gastrointestinais, necessidades nutricionais elevadas, má absorção de

nutrientes, infecções simultâneas, imunidade deprimida devido ao tratamento^{11,12}. Com isso, os sintomas tendem a piorar já que a desnutrição gera uma imunodeficiência celular conduzindo a um comprometimento da mucosa e o risco de infecção aumenta por deslocação bacteriana¹³. Sendo assim, o suporte nutricional é de suma importância para os portadores dessas doenças, pois objetiva prevenir e reverter o quadro de desnutrição, promover o balanço nitrogenado adequado, conter os sintomas, estimular a cicatrização da mucosa além de reduzir o déficit de crescimento em crianças e a osteoporose em idosos. Ademais, a terapia nutricional adequada é capaz de diminuir as recomendações cirúrgicas e as complicações operatórias^{14,15,16}.

Diversos estudos apontam a relação da vitamina D com o quadro de DII, pois, indivíduos com DII têm maior risco de desenvolver deficiência de vitamina D devido a uma série de razões: má absorção desse nutriente, ingestão dietética baixa, recomendações para evitar exposição solar, além do tratamento com medicamentos¹⁷. A sintomatologia e gravidade do quadro se complicam na deficiência dessa vitamina no organismo do paciente com DII, onde os níveis baixos estão associados a maior atividade da doença, risco de hospitalização e efeitos no sistema imunológico¹⁸.

Considerando este contexto, o objetivo dessa pesquisa foi levantar na literatura científica os estudos realizados sobre a deficiência e eficácia da vitamina D em portadores de DII, apontando os principais agravos da sua deficiência e os benefícios dessa vitamina neste transtorno.

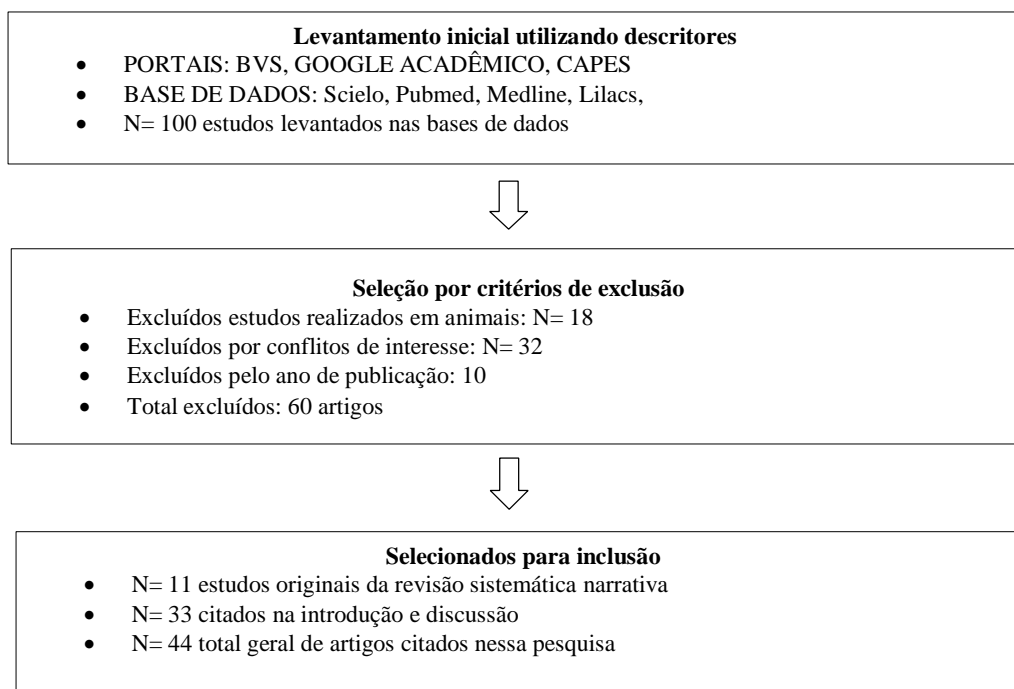
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática narrativa que levantou um resumo das evidências relacionadas as doenças inflamatórias intestinais e a vitamina D, considerando as consequências da deficiência dessa vitamina, benefícios dos níveis adequados e da suplementação e quantidade suplementada de acordo com os objetivos propostos. A pesquisa foi composta por 11 estudos feitos nos últimos dez anos (2010 – 2020).

Os critérios de inclusão dos artigos foram: aqueles cujas pesquisas foram realizadas em humanos e sem conflitos de interesse, a partir de 2010. Foram excluídos os estudos feitos em animais e aqueles que foram publicados antes do período proposto, bem como artigos que não possuíam textos completos ou declararam conflitos de interesse.

Foram utilizadas palavras-chave isoladas e combinadas entre si: doenças inflamatórias intestinais, deficiência de vitamina D, doença de Crohn, colite ulcerativa, suplementos nutricionais. Foram pesquisadas nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), mediante os portais da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos Capes e Google Acadêmico. As revistas para esse estudo tiveram classificação *qualis* acima de B5. Os dados foram coletados durante o mês de março até novembro de 2020.

Figura 1. Diagrama do processo de seleção de artigos.



RESULTADOS

Dos 11 artigos originais encontrados e citados no quadro 1, foram constatados um total de 5230 pessoas estudadas. A caracterização mostrou que a maioria da população analisada era formada por mulheres (n= 2773, 73% do total analisado), com idade igual ou superior a 30 anos. Indivíduos diagnosticados com DC ou RU ou ambas¹⁹⁻²⁹.

Quanto a análise da vitamina D, foi considerado uma referência de valor mínimo para definir adequação, sendo igual ou superior a 20 ng/mL^{20,24,26,28,29}. Nos

estudos em geral, percebeu-se que a deficiência de vitamina D é predominante na maioria dos pacientes com DII.

Quadro 1. Análise descritiva dos artigos.

Autor e ano Título e tipo da pesquisa	Público-alvo (N+), sexo predominante, idade média, local e tempo	Dados para análise
<p>Struve-Bendix et al., 2010¹⁹</p> <p>Vitamin D3 treatment of Crohn's disease patients increases stimulated T cell IL-6 production and proliferation – Estudo clínico randomizado</p>	<p>N= 10 com DC, sexo feminino, idade média de 37 anos, Dinamarca, 1 ano</p>	<p>Objetivo: Investigar a função imunológica mediada por células T durante o tratamento in vivo de pacientes com DC com 1200 UI de vitamina D3 por dia durante 26 semanas, monitorando a produção de citocinas de células T CD4 +, proliferação e fenótipo.</p> <p>Conclusão: Foi demonstrado que o tratamento com vitamina D3 in vivo altera a função das células T com o aumento da produção de IL-6 e tendência de aumento da produção de IL-4.</p>
<p>Ananthakrishnan et al., 2013²⁰</p> <p>Association Between Reduced Plasma 25-hydroxy Vitamin D and Increased Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases – Estudo de coorte</p>	<p>N= 2809 com DII, sexo feminino, idade mediana de 46 anos, Boston, acompanhamento médio de 11 anos</p>	<p>Objetivo: Examinar a associação entre nível plasmático de vitamina D e risco de câncer, verificando o efeito anticancerígeno da vitamina D específico para certos subtipos de câncer na população com DII.</p> <p>Conclusão: Demonstrou-se que níveis baixos de vitamina D estão associados a um risco aumentado de câncer metastático e não metastático. A avaliação dos níveis de vitamina D deve fazer parte rotineiramente do atendimento abrangente aos pacientes com DII.</p>
<p>Ham et al., 2014²¹</p> <p>Vitamin D Levels in Adults with Crohn's Disease Are Responsive to Disease Activity and Treatment – Coorte prospectiva</p>	<p>N = 37 com DC, sexo feminino, idade média 30 anos, Boston, 2 semanas</p>	<p>Objetivo: Medir os níveis de vitamina D no sangue periférico de pacientes com DC, correlacionar com biomarcadores e determinar como estes foram afetados por tratamento anti-TNF.</p> <p>Conclusão: Este estudo forneceu evidências de que os níveis séricos de vitamina D refletem a atividade da doença em pacientes com DC, que pode ser alterada pela terapia anti-TNF. Pacientes com DC ativa exibem níveis mais baixos de vitamina D.</p>
<p>Castro et al., 2015²²</p> <p>Lower levels of vitamin d correlate With clinical disease activity and Quality of life in inflammatory Bowel disease - Coorte</p>	<p>N= 76, sexo feminino, DC e RU, idade média de 33 anos, Guimarães – Portugal, 2 meses</p>	<p>Objetivo: Investigar a correlação entre os níveis séricos de vitamina D e a atividade da doença e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em uma coorte de pacientes com DII.</p> <p>Conclusão: A deficiência de vitamina D era comum em pacientes com DII e parece estar relacionada atividade da doença e qualidade de vida. Devido à alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com DII, há uma clara necessidade de</p>

		aumento da conscientização sobre exames regulares de vitamina D e suplementação adequada de vitamina D no manejo desses pacientes.
Torki et al., 2015 ²³ Vitamin D Deficiency Associated with Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Diseases – Estudo transversal	N = 133, com RCU e DC, sexo feminino, idade média 39 anos Isfahan (Irã), 11 meses	Objetivo: Determinar a associação da vitamina D com a atividade da doença e qualidade de vida em pacientes com DII. Conclusão: Foi encontrado deficiência ou insuficiência de vitamina D em mais da metade de nossos pacientes com DII. O nível vitamina D baixo foi associado ao estado de doença ativa. No entanto, não encontramos associação entre o nível de vitamina D e a qualidade de vida e entre o nível de vitamina D e marcadores inflamatórios.
Alrefai et al.; 2017 ²⁴ The Association of Vitamin D Status with Disease Activity in a Cohort of Crohn's Disease Patients in Canada – Coorte retrospectivo	N= 201 com DC, sexo feminino, idade média 40 anos, Canadá – Saskatoon, >3 anos	Objetivo: Determinar a associação entre os níveis de vitamina D e atividade da doença em uma coorte de pacientes com DC, usando proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) como medida da inflamação. Conclusão: A deficiência de vitamina D foi um resultado de inflamação ativa em pacientes com DC. Quase metade dos pacientes com DC eram deficientes em vitamina D. Por outro lado, mais de 80% dos pacientes com DC sofria de um grau intermediário de inflamação. Concentrações de vitamina D mostraram uma associação inversa significativa tanto com o nível de PCR-us quanto com os níveis de atividade da doença.
Kotze et al., 2017 ²⁵ Alert for bone alterations and low serum concentrations of vitamin D in patients with intestinal inflammatory disease – estudo analítico transversal	N= 105, sexo feminino, idade média 39 anos, Curitiba, 9 meses	Objetivo: Investigar alterações ósseas e níveis séricos de vitamina D em pacientes com DII. Conclusão: Observou-se que os níveis séricos de vitamina D estavam abaixo dos níveis recomendados em todos os grupos estudados. Além disso, uma alta prevalência desses pacientes sofreu alterações ósseas.
Ko et al., 2018 ²⁶ Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease - coorte	N= 87 RU e DC, sexo masculino, média de idade de 44 anos, Coreia do Sul, 17 anos	Objetivo: Determinar a correlação entre nível sérico de vitamina D e atividade da doença em pacientes com DII. Conclusão: A deficiência de vitamina D é frequentemente encontrada em pacientes com DII. Além disso, a deficiência de vitamina D é associada ao aumento da atividade da doença em pacientes com DC. No entanto, nenhuma associação significativa entre a vitamina D e marcadores inflamatórios séricos.
Scolaro et al., 2018 ²⁷ Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of	N= 60 com DC, RU, sexo feminino, idade média > 18 anos, Itajaí – Santa	Objetivo: Avaliar os níveis séricos de vitamina D e sua relação com IBD em pacientes ambulatoriais

inflammatory bowel diseases - Estudo transversal e descritivo	Catarina, 1 ano e 1 mês	Conclusão: A deficiência de vitamina D se correlaciona com as atividades clínicas e laboratoriais da DII.
Arihiro et al., 2019 ²⁸ Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease - ensaio randomizado	N= 237 com DII, sexo masculino, idade média 44 anos, Japão, 6 meses	Objetivo: Esclarecer se as infecções respiratórias são causadas apenas pelo tratamento imunossupressor ou se forem evitáveis pela suplementação de vitamina D nos pacientes com DII. Conclusão: Os resultados do presente estudo sugerem que suplementação de vitamina D durante o inverno e início da primavera pode reduzir a incidência de infecção respiratória superior nos pacientes com DII. Este efeito foi proeminente em pacientes com DII que tiveram baixos níveis séricos de vitamina D antes da suplementação (<20 ng / mL).
Ham et al., 2020 ²⁹ Influence of Severe Vitamin D Deficiency on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease - coorte	N= 1475 com DII, sexo masculino, idade média > 20 anos, Coreia do Sul, 27 anos	Objetivo: Investigar se os níveis de vitamina D sérica estão associados a características clínicas em pacientes com DII. Também exploramos se o nível de vitamina D afeta os aspectos do curso clínico, como cirurgia. Conclusão: Observou-se possível associação de manifestações e alteração do curso clínico em pacientes com DII com grave deficiência de vitamina D.

Todas as evidências e principais resultados destes artigos foram compiladas e organizadas no quadro 2 a seguir, para facilitar o processo de discussão dessa revisão.

Quadro 2. Sumário dos resultados levantados na revisão sistemática narrativa

CRITÉRIOS INVESTIGADOS	RESULTADOS ANALISADOS	REFERÊNCIAS / LOCAL
Números totais	Artigos do quadro da revisão sistemática narrativa = 11 Número de pessoas investigadas = 5230 (2773 feminino / 1737 masculino)	Struve-Bendix et al. ¹⁹ , Ananthakrishnan et al. ²⁰ , Ham et al. ²¹ , Castro et al. ²² , Torki et al. ²³ , Alrefai et al. ²⁴ , Kotze et al. ²⁵ , Ko et al. ²⁶ , Scolaro et al. ²⁷ , Arihiro et al. ²⁸ ; Ham et al. ²⁹
Prevalência da deficiência de vitamina D nos pacientes com DII por gênero	2010 / DC / 100% feminino 2013 / DII / 82% feminino – 18% masculino 2014 / DC / 100% feminino 2015 / DII / 54% feminino – 46% masculino 2015 / DII / 75% feminino – 28% masculino 2017 / DC / 59% feminino – 41% masculino 2017 / DII / 70% feminino – 30% masculino 2018 / DII / 35% feminino – 65% masculino 2018 / DII / 65% feminino – 35% masculino 2019 / DII / 36% feminino – 64% masculino	Dinamarca ¹⁹ Boston ²⁰ Boston ²¹ Portugal ²² Irã ²³ Canadá ²⁴ Curitiba ²⁵ Coreia do Sul ²⁶ Santa Catarina ²⁷ Japão ²⁸

	2020 / DII / 37% feminino – 63% masculino	Coreia do Sul ²⁹
Prevalência da deficiência da vitamina D nos pacientes com DII	2013 / DII/ 33% 2015 / DII / 30% 2015 / DII / 39% 2017 / DC / 18% 2017 / DII / 7,4% 2018 / DII / 73,6% 2018 / DII / 63% 2020 / DC / 35% 2020 / UC / 46%	Ananthakrishnan et al. ²⁰ Castro et al. ²² Torki et al. ²³ Alrefai et al. ²⁴ Kotze et al. ²⁵ Ko et al. ²⁶ Scolaro et al. ²⁷ Ham et al. ²⁹ Ham et al. ²⁹
Efeitos positivos da vitamina D na DII	2010 / DC / aumento imunidade / 41% para 56% 2014 / DC / aumento imunidade / 56% 2015 / DII / diminuição da atividade doença / 54% 2017 / DC / diminuição da atividade da doença / 17,1% 2019 / DII / aumento imunidade – doenças infecciosas / incidência caiu 11%	Struve-Bendix et al. ¹⁹ Ham et al. ²¹ Castro et al. ²² Alrefai et al. ²⁴ Arihiro et al. ²⁸
Consequências da deficiência de vitamina D nos pacientes	2013 / DII / aumento do risco de câncer / 10% 2015 / DII / aumento marcadores inflamatórios / PCR: 26%, leucócitos anormais: 22% 2017 / DII / baixa DMO – osteoporose - osteopenia / 52,6% - 15,8% - 36,8% 2018 / DII / fase ativa doença – 40% 2018 / DII / marcadores inflamatórios / aumento da fase ativa / 13% / 38% 2020 / DII / atividade da doença / 28,4%	Ananthakrishnan et al. ²⁰ Torki et al. ²³ Kotze et al. ²⁵ Ko et al. ²⁶ Scolaro et al. ²⁷ Ham et al. ²⁹
Tipo e quantidade de suplementação ofertada)	2010 / DC / Vitamina D3 / 1200UI/dia 2014 / DC / Vitamina D / 2000UI/dia 2017 / DC / vitamina D / 1000 a 2000 UI/dia 2019 / DII / Vitamina D3 / 500 UI/dia	Struve-Bendix et al. ¹⁹ Ham et al. ²¹ Alrefai et al. ²⁴ Arihiro et al. ²⁸

DISCUSSÃO

Os últimos registros disponíveis do Japanese National Registry mostraram que a prevalência de RU e DC no Japão aumentou significativamente para 121,9 e 30,1 por 100.000 pessoas, respectivamente, em 2013³⁰. Na América do Norte foi relatado a maior incidência de RU com 19,2 por 100.000 habitantes/ano e prevalência de 505 por 100.000 habitantes. Já na DC apontou-se 20,2 por 100.000 habitantes/ano e 322 por 100.000 habitantes de incidência e prevalência, respectivamente⁹. Um estudo feito em Alberta no Canadá, revelou

que a prevalência deve aumentar de 660 para 790 por 100.000 habitantes entre 2015 a 2025. Outro ponto crítico é que o número de novos casos da DII pediátrica está aumentando no Canadá e a prevalência real em 2025 pode ser maior que o valor esperado⁷.

Quanto à diferença do gênero, observou-se neste estudo que a maioria dos autores^{20,22-25,27} apontaram que a prevalência das DII foi maior no sexo feminino (média de 73%). Deste conjunto, três autores^{26,28,29} obtiveram um número maior de homens em seus estudos, com uma média de 64%. Por outro lado, em Manitoba no Canadá, Torabi et al.³¹ verificou que a incidência de DC foi maior em mulheres e que a RU foi maior em homens, apesar de não ter informado estes dados estatísticos no artigo.

Em relação a deficiência da vitamina D em DII, notou-se uma alta prevalência da falta dessa vitamina nestes portadores, sendo relatada em 8 dos 11 artigos^{20,22-27,29}. Vale ressaltar que o valor de referência adotado para a maioria dos autores para definir deficiência de vitamina D foi <20 ng/mL. A prevalência de DII em geral, com níveis baixos de vitamina D foi variável, sendo que de acordo com Ko e colaboradores²⁶ cerca de 73,6% estavam com deficiência, assim como Scolaro e assistentes²⁷ com 63%. Com valores inferiores, mas significantes, Ananthkrishnan et al.²⁰, Castro et al.²² e Torki et al.²³ demonstraram uma deficiência com valores de 33%, 30%, 39%, respectivamente. Também foi relatada escassez dessa vitamina em pacientes com apenas uma das doenças.

Para a DC, Alrefai et al.²⁴ demonstrou 18% de deficiência e Ham et al.²⁹ comprovou 35% para DC e 46% para RU. O valor mais baixo encontrado foi em Kotze e contribuintes²⁵ com 7,4%. Percebe-se então, que a deficiência de vitamina D em pacientes com DII é bastante comum e significativa. Em Pinto et al.³² foi demonstrado em uma meta-análise com 14 estudos que 64% dos pacientes com DII tinham mais chances de deficiência de vitamina D do que os casos controles. Em outra meta-análise realizada por Sadeghian et al.³³, 27 estudos comprovaram que pacientes com DC tinham níveis séricos de vitamina D significativamente mais baixos comparados com casos controles saudáveis.

Sabe-se que a principal fonte de vitamina D em humanos é a síntese no corpo estimulada pela exposição a luz solar, porém Craig et al.³⁴ concluíram que não há um limite seguro de exposição aos raios ultravioleta para síntese suficiente de vitamina D sem aumentar o risco de câncer de pele. Esse fato é de grande relevância para os pacientes com DII, pois os que receberam tiopurinas para tratar a doença possuem um risco aumentado para câncer de pele não melanoma³⁵. Sendo assim, uma possibilidade para manter os níveis adequados de vitamina D nesses pacientes é a suplementação. A Dietary Reference Intakes (DRI's)³⁶ recomenda uma dose diária de vitamina D para adultos saudáveis de 15 ng para ambos os sexos. De acordo Crohn's & Colitis Foundation of America³⁷ um suplemento de 1000 UI é comumente recomendado para pacientes com DII.

Considerando esse contexto, nesse estudo vários autores comprovaram benefícios da suplementação da vitamina D em pacientes com DII. Struve-

Bendix e colaboradores¹⁹ com uma dose de 1200 UI/dia de vitamina D3 concluíram que a suplementação tem resposta positiva na imunidade desses indivíduos com um aumento das células T CD4 de 41% para 56%, o que não foi observado no grupo placebo. Além disso, houve um aumento na produção de IL-4, foi observado 185 pg/mL em comparação com 111 pg/mL no grupo placebo. Ham e colaboradores²¹ demonstraram que com adição de 2000 UI/ dia de vitamina D houve um aumento de 56% da proliferação policlonal estimulada de células T CD4. Ainda se tratando de imunidade, Ahiriro et al²⁸ concluiu que com uma dose de 500 UI/dia os pacientes com DII suplementados apresentaram uma incidência menor de infecções do trato respiratório superior (16,5%) em relação ao grupo placebo (27,5%). Em Alrefai e colaboradores²⁴ no início do estudo, 55,7% dos pacientes possuíam altos níveis de proteína C-reativa (PCR), após a suplementação de 1000 a 2000 UI/ dia esse valor decaiu para 38,6%.

Houve análise dos benefícios da vitamina D sobre a atividade da doença. Para essa avaliação existem índices que medem a atividade inflamatória, como o índice de Harvey-Bradshaw (IHB)³⁸ e a pontuação de Mayo³⁹. Com relação a esses parâmetros, Alrefai e colaboradores²⁴ também analisaram e afirmaram que os pacientes que foram classificados na pontuação de IHB 3,2% tinham doença grave, 31% casos leves, 33,1% doença moderada e 32,1% estavam em remissão. Sendo que ao final do tratamento 52% dos pacientes estavam em remissão após a suplementação da vitamina D. Com resultados similares, Castro e colaboradores²² demonstraram que ao final do estudo 54% dos pacientes que

apresentaram níveis adequados de vitamina D estavam em quadro de remissão da doença, com um IHB < 3 para DC e pontuação parcial de Mayo < 2 para UC.

Como demonstrado acima, a deficiência de vitamina D é muito frequente nos pacientes com DII acarretando uma série de prejuízos. Em um estudo realizado por So e colaboradores⁴⁰, pacientes com DII apresentavam risco aumentado de desenvolver câncer, uma vez que 2,5% dos pacientes com DC e 3,9% com RU desenvolveram câncer, sendo a maioria cânceres intestinais⁴⁰. Ananthakrishnan et al.²⁰ demonstrou que entre os pacientes com DII e com deficiência de vitamina D que estavam deficientes, o risco de desenvolver qualquer tipo de câncer aumentou em 10%. Além disso, um aumento de 1 ng/mL de vitamina D plasmática foi associada a uma diminuição de 6% de câncer colorretal.

Como já se sabe a vitamina D é um importante regulador do metabolismo dos ossos e a sua deficiência pode gerar modificações na mineralização óssea⁴¹. Diante disso, em Kotze e colaboradores²⁵, 52,6% apresentaram baixa densidade mineral óssea (DMO) e dentro desse valor 15,8% apresentaram osteoporose e 36,8% osteopenia. Em relação a RU, alterações ósseas foram observadas em 29,6%, osteoporose em 3,7% e osteopenia em 25,9%. Bischoff et al.⁴² afirmam que os pacientes com doença ativa e tratados com esteroides devem ter a vitamina D monitorada e suplementada, se necessário, para auxiliar na prevenção na baixa DMO.

Um dos prejuízos da falta de vitamina D mais observados entre os autores foi em relação a atividade da doença e os marcadores inflamatórios. Torki et al.²³ observou que dos pacientes com níveis deficientes de vitamina D, 26% apresentaram níveis de PCR altos e 22% tinham leucócitos fecais anormais. Ko et al.²⁶ observa-se que 40% dos pacientes com deficiência estavam em fase ativa da doença. Em Scolaro et al.²⁷, 13% dos pacientes com deficiência apresentaram níveis de PCR acima do recomendado e 38% encontravam-se na fase ativa da doença. Em Ham et al.²⁹, o grau de vitamina D foi dividido em deficiência e deficiência severa. Dentre os pacientes classificados com deficiência, 27% estavam em atividade da doença moderada e 1,4% atividade da doença grave. Já os classificados como deficiência severa, 55% estavam em atividade moderada e 4,4% em atividade grave. Semelhantes a esses resultados, Gubatan et al.⁴³ em uma meta-análise comprovou que 28,3% com baixa de vitamina D estavam em quadro da doença clinicamente ativa.

É fato que a deficiência de vitamina D é uma grande preocupação na população em geral, especialmente, nos pacientes com DII. Sendo assim, é perceptível que níveis adequados de vitamina D são eficazes para diminuir as complicações da doença⁴⁴. Como a vitamina D pode ter algumas respostas imunomoduladoras, a necessidade de atenção específica para seus níveis ganha ainda mais destaque nesses pacientes⁴².

CONCLUSÃO

De modo geral, os estudos apontaram que a maioria dos pacientes com DII apresenta deficiência de vitamina D e concluíram que os níveis adequados e a suplementação de vitamina D tem efeitos positivos nos pacientes com DII. Os resultados demonstraram que a vitamina foi capaz de reduzir o risco de câncer nesses pacientes, promover o aumento da imunidade e diminuir a atividade da doença e os marcadores inflamatórios. Além disso, a deficiência dessa vitamina acarretou prejuízos para os pacientes, incluindo o comprometimento ósseo e o maior índice de fase ativa da doença. Não se observou padronização de dosagens e tempo para essa suplementação. Sendo assim, é notável que exames para avaliar a quantidade de vitamina D nesses pacientes devem ser feitos rotineiramente e que são necessários mais estudos acerca do tema para melhor compreensão do papel da vitamina D nos pacientes com DII.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Consenso brasileiro sobre a doença inflamatória intestinal. GEDIIB – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. Arq Gastroenterologia. 2010 [acesso em 06 mar 2020] 47(3): 313-325. Disponível em: URL: < <https://gediib.org.br/livre/consensos/consensus-guidelines-for-the-management-of-inflammatory-bowel-disease-2010/>>.
2. Santos LAA, Dorna MS, Vulcano SB, Augusti L, Franzoni LC, Gondo FF, et al. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. Nutrire. 2015 [acesso em 12 mar 2020]; 40(3):383-396. Disponível em: URL: <http://sban.cloudpanel.com.br/files/revistas_publicacoes/486.pdf>.

3. WGO. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. Doença Inflamatória Intestinal. 2015 [acesso em 07 mar 2020]; 1-37. Disponível em: URL: < <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-portuguese-2015.pdf>>.
4. Oliveira FM, Emerick APC, Soares EG. Aspectos epidemiológicos nas doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. *Revista Ciência e Saúde Coletiva*. 2010 [acesso em 12 mar 2020]; 15(1): 1031-1037. Disponível em: URL: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v15s1/009.pdf>>.
5. Cambui YRS, Natali MRM. Doenças Inflamatórias Intestinais: revisão narrativa da literatura. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2015 [acesso em 12 mar 2020]; 17(3): 116-119. Disponível em: URL: <<https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/20378/pdf>>.
6. Batista TM, Barreta C, Matos CH, Bobato ST, Malluta EF, Scolaro BF, et al. Mudanças no consumo alimentar e nas condições psicossociais geradas pela doença inflamatória intestinal. *Revista Brasileira de Tecnologias Sociais*. 2018 [acesso em 12 mar 2020]; 5(1):48-58. Disponível em: URL: <<https://siaiap32.univali.br/seer/index.php/rbts/article/view/13401/7611>>.
7. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015 [acesso em 22 mar 2020]; 12: 720-727. Disponível em: URL: <<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2015.150>>.
8. Siew CNG, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017 [acesso em 23 mar 2020]; 390: 2769-2778. Disponível em: URL: < [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32448-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32448-0/fulltext)>.
9. Molodeck NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012 [acesso em 23 mar 2020]; 142(1): 46-54. Disponível em: URL: < [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)01577-0/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)01577-0/fulltext)>.
10. Gasparini RG. Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo. São Paulo – Brasil. Tese (Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista. 2018.
11. Santos GM, Silva LR, Santana GO. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais. *Revista Paulista de Pediatria*. 2014 [acesso em 22 mar 2020]; 32(4): 403-411. Disponível em: URL: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v32n4/pt_0103-0582-rpp-32-04-00403.pdf>.

12. Matos CH, Paulo ACL, Carvalho SFS, Imianovsky I, Imianovsky V, Barreta C, et al. Percepção da importância e adesão ao tratamento dietético de pacientes com doença inflamatória intestinal. *Demetra: Alimentação, Nutrição e Saúde*. 2016 [acesso em 22 mar 2020]; 11(2):459-472. Disponível em: URL: <<https://www.epublicacoes.uerj.br/index.php/demetra/article/view/19217/17728>>.

13. Guagnozzi D, Castillo SG, Oliveira A, Lucendo AJ. Nutritional treatment in inflammatory bowel disease. An update. *Revista Espanhola de Enfermidades Digestivas*. 2012 [acesso em 23 mar 2020]; 104(9): 479-488. Disponível em: URL: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v104n9/punto_vista.pdf>.

14. Diestel CF, Santos MC, Romi MD. Tratamento Nutricional nas Doenças Inflamatórias Intestinais. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2012 [acesso em 23 mar 2020]; 11(4): 52-58. Disponível em: URL: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9008/6892>>.

15. Fernandes LL, Oliveira AAG, Evangelista AT, Oliveira SM, Oliveira GF, Neto MLR, et al. Cuidados alimentares nas doenças inflamatórias intestinais. *Caderno de Cultura e Ciência*. 2014 [acesso em 23 mar 2020]; 13(1): 50-60. Disponível em: URL: <<http://periodicos.urca.br/ojs/index.php/cadernos/article/view/688/pdf>>.

16. Gómez MJM, Fernández CM, Donlo MR. Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutrición Hospitalaria*. 2016 [acesso em 04 abr 2020]; 33(4):59-62. Disponível em: URL: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33s4/13_original.pdf>.

17. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*. 2019 [acesso em 30 out 2020]; 11(5): 1-16. Disponível em: URL: <[ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566188/pdf/nutrients-11-01019.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566188/pdf/nutrients-11-01019.pdf)>.

18. Ananthakrishnan AN. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016 [acesso em 30 out 2020]. 12(8): 513-515. Disponível em: URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5114499/pdf/GH-12-513.pdf>>.

19. Struve-Bendix M, Bartels LE, Agnholt J, Dige A, Jørgensen SP, Dahlerup JF. Vitamin D3 treatment of Crohn's disease patients increases stimulated T cell IL-6 production and proliferation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010 [acesso em 24 ago 2020]; 32: 1364–1372. Disponível em: URL: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21050239/#:~:text=Interestingly%2C%20vitamin%20D3%20increased%20the,increased%20the%20IL%2D6%20levels.>>>.

20. Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T, Cagan A, Gainer VS, Szolovits P, et al. Association Between Reduced Plasma 25-hydroxy Vitamin D and Increased

Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 [acesso em 31 ago 2020]; 12(5): 821–827. Disponível em: URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995841/pdf/nihms534686.pdf>>.

21. Ham M, Longhi MS, Lahiff C, Cheifetz A, Robson S, Moss AC. Vitamin D Levels in Adults with Crohn's Disease Are Responsive to Disease Activity and Treatment. *Inflammatory Bowel Disease*. 2014 [acesso em 02 set 2020]; 20(5): 856–860. Disponível em: URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4077052/pdf/nihms603509.pdf>>.

22. Castro FD, Magalhães J, Carvalho PB, Moreira MJ, Mota P, Cotter J. Lower levels of vitamin d correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2015 [acesso em 08 set 2020]; 52(4): 260-265. Disponível em: URL: <<https://www.scielo.br/pdf/ag/v52n4/0004-2803-ag-52-04-00260.pdf>>.

23. Torki M, Gholamrezaei A, Mirbagher L, Danesh M, Kheir S, Emami MH. Vitamin D Deficiency Associated with Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. 2015 [acesso em 08 set 2020]; 60(10): 3085–3091. Disponível em: URL: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-015-3727-4>>.

24. Alrefa D, Jones J, El-Matary W, Whiting SJ, Aljebreen A, Mirhosseini N. The Association of Vitamin D Status with Disease Activity in a Cohort of Crohn's Disease Patients in Canada. *Nutrients*. 2017 [acesso em 10 set 2020]; 9(10): 2-13. Disponível em: URL: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691728/pdf/nutrients-09-01112.pdf>>.

25. Kotze LMS, Costa CT, Cavassani MF, Nisihara RM. Alert for bone alterations and low serum concentrations of vitamin D in patients with intestinal inflammatory disease. 2017 [acesso em 21 set 2020]; 63(1): 13-17. Disponível em: URL: < <https://www.scielo.br/pdf/ramb/v63n1/0104-4230-ramb-63-01-0013.pdf>>.

26. Ko KH, Kim YS, Lee BK, Choi JH, Woo YM, Kim JY, et al. Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease. *Intestinal Research Journal*. 2018 [acesso em 16 set 2020]; 17(1): 70-77. Disponível em: URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6361011/pdf/ir-2018-00022.pdf>>.

27. Scolaro BL, Barreta C, Matos CH, Malutta EF, Almeida IBT, Braggio LD, et al. Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases. *Journal of Coloproctology*. 2018 [acesso em 11 set 2020]; 38(2): 99-104. Disponível em: URL: < <https://www.scielo.br/pdf/jcol/v38n2/2237-9363-jcol-38-02-0099.pdf>>.

28. Ahiriro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2019[acesso em 20 set 2020]; 25(6): 1088-1095. Disponível em: URL: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6499936/pdf/izy346.pdf>>.

29. Ham NS, Hwang SW, Oh EH, Kim J, Lee HS, Park SH, et al. Influence of Severe Vitamin D Deficiency on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020 [acesso em 20 set 2020]; 1-10. Disponível em: URL: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219610/>>.

30. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. 2016 [acesso em 08 out 2020]; 14(2): 111-119. Disponível em: URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863044/pdf/ir-14-111.pdf>>.

31. Torabi M, Bernstein CN, Yu BN, Wickramasinghe L, Blanchard JF, Singh H. Geographical Variation and Factors Associated With Inflammatory Bowel Disease in a Central Canadian Province. 2019 [acesso 20 out 2020]; 26(4): 581-590. Disponível em: URL: <<https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/26/4/581/5554123?redirectedFrom=fulltext>>.

32. Pinto RD, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. 2015 [acesso 21 out 2020]; 21(11): 2708-2717. Disponível em: URL: < <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/21/11/2708/4579395?searchresult=1>>.

33. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. 2016 [acesso 21 out 2020]; 32(5): 505-514. Disponível em: URL: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900715004694?via%3DiDih>>.

34. Craig FM, Nick S, Mairead K, Bonny LS, Tom DT, Keiichi O, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016 [acesso em 20 out 2020]; 101(2): 394-415. Disponível em: URL: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4880117/>>.

35. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. 2012 [acesso em 23 out 2020]; 143(2): 390-399. Disponível em: URL: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065572/pdf/nihms377330.pdf>>.

36. IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
37. Crohn's & Colitis Foundation of America (CCFA). 2013. Diet, Nutrition and Inflammatory Bowel Disease. Disponível em: URL: <<https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/legacy/assets/pdfs/diet-nutrition-2013.pdf>>.
38. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 1980 [acesso em 24 out 2020]; 8(1): 514. Disponível em: URL: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673680927671>>.
39. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *New England Journal of Medicine*. 1987 [acesso em 24 out 2020]; 317(26): 1625-1629. Disponível em: URL: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3317057/>>.
40. So J, Tang W, Leung WK, Li M, Lo FH, Wong MTL, et al. Cancer Risk in 2621 Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study. 2017 [acesso em 28 out 2020]; 23(11): 2061-2068. Disponível em: URL: <<https://academic.oup.com/ibdjournal/article/23/11/2061/4791636?searchresult=1>>.
41. Galvão LO, Galvão MF, Reis CMS, Batista CNA, Casulari LA. Considerações atuais sobre a vitamina D. 2013 [acesso em 28 out 2020]; 50(4): 11-12324-332. Disponível em: URL: <<https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v50n4a08.pdf>>.
42. Bischoff SC, Escher J, Hebuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. 2020 [acesso em 28 out 2020]; 632-653. Disponível em: URL: <https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN_practical_guideline_Clinical_Nutrition_in_inflammatory_bowbo_didisea.pdf>.
43. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019 [acesso em 30 out 2020]; 50(11-12): 1146-1158. Disponível em: URL: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31647134/>>.
44. Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Hassanian SM, Mottaghi-Moghaddam A, Ghazaghi A, Ghandehari M, et al. Vitamin D in inflammatory bowel disease: From biology to clinical implications. Elsevier. 2019 [acesso em 30 out 2020]; 47: 1-9. Disponível em: URL: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229919302948?via%3Dihub>.