

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA VITAMINA D NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Data de aceite: 03/11/2020

Data de submissão: 19/08/2020

Bettina Pena Machado

Universidade Federal de Goiás
Goiânia – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7545397184907339>

Larissa Veiga Zago

Universidade Federal de Goiás
Goiânia – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6899639980155745>

Paula Fachetti Jubé Ribeiro

Universidade Federal de Goiás
Goiânia – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5146069537522184>

Mauro Bafutto

Universidade Federal de Goiás
Goiânia – Goiás
<https://orcid.org/0000-0001-5585-3957>

RESUMO: As doenças inflamatórias intestinais (DII) estão cada vez mais presentes nos consultórios de gastroenterologia. Embora seja alvo de diversos estudos, a sua fisiopatologia ainda é pouco conhecida acreditando-se que a interação entre genética, equilíbrio da microbiota intestinal e fatores ambientais seja a chave para tal etiologia. No que diz respeito ao tratamento, busca-se reduzir a inflamação, controlar os sintomas, manter a qualidade de vida e prevenir a recaída, mas ainda não há cura para doença. Diante disso, novos tratamentos que auxiliem a

indução e manutenção da remissão e até mesmo que possam mudar o curso da doença são alvos de investigação. Nesse cenário, a vitamina D, a qual possui propriedades imunomoduladoras, apresentou-se promissora como indicador da boa ou má evolução da doença e até opção adjuvante no tratamento. Desse modo, este trabalho visa analisar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com DII do Instituto Goiano de Gastroenterologia, relacionando os níveis de vitamina D no organismo desses pacientes com o uso ou não de biológicos. A partir da revisão dos prontuários identificamos 89 pacientes com DII que apresentavam o valor do exame para vitamina D documentado. Observamos nesta população uma taxa de 68% de índices de vitamina D abaixo dos valores referenciais. Ademais, a necessidade do uso de biológicos-identificadores de doença moderada a grave-estava relacionada com níveis insuficientes de VD. Em conclusão, neste estudo identificamos que a maioria dos pacientes com DII apresenta índices de Vitamina D abaixo dos valores referenciais normais.

PALAVRAS-CHAVE: vitamina D, doenças inflamatórias intestinais, fisiopatologia, imunomodulação.

EVALUATION OF VITAMIN D IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

ABSTRACT: The inflammatory bowel disease (IBD) is part of the gastroenterologist daily basis much more than on the past. Even though being the target of many studies, the physiopathology of the disease is still unknown. Is believed that the interaction between genetic, balance of intestinal

microflora and environmental factors are the key to understand the causes of the disease. When the discussion is about treatment, the decrease of the inflammation, control of the symptoms, life quality and the prevention of disease activity are the main objective, because yet there is no cure. Thus new treatments that help to keep the patient in remission and change the evolution of the disease, are objective of investigation. In this way, we turn our eyes to the potential of vitamin D, which have immunomodulatory properties, as a promising indicator of the course of the disease. Therefore, this study aims to analyze the clinical and epidemiological profile of patients with IBD from the Instituto Goiano de Gastroenterologia, to relate the levels of vitamin D in the body of these patients with the use or not of biological drugs. The review of the medical records showed 89 patients with DII who had the value of the documented vitamin D test. We observed in this population a rate of 68% of vitamin D indices below the reference values. In addition, a need of the use of biologicals was observed related to insufficient levels of VD. In conclusion, we identified that the majority of patients with IBD have vitamin D indices below the normal reference values and patients who required the use of biologicals, in other words, that present the most severe and complicated forms of IBD, showed insufficient levels of Vitamin D.

KEYWORDS: Vitamin D; inflammatory bowel disease; physiopathology; immunomodulation.

1 | INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) pertencem a um grupo de doenças inflamatórias crônicas de causa desconhecida, que envolvem o aparelho digestivo. Nesse contexto, duas enfermidades estão contidas nesse grupo: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) (CAMPOS et al., 2002). Apesar de sua elevada prevalência, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DC e da RCU permanece como um grande desafio apesar de muitas décadas de pesados investimentos em pesquisa (PINHO, 2008).

De modo geral, as DII estão pautadas sobre alterações no equilíbrio intestinal: este equilíbrio, mantidas através das imunidades inatas ou adquiridas, impede a ocorrência de uma resposta inflamatória mediada pela liberação de diversas proteínas genericamente classificadas como citocinas, cuja produção é estimulada a partir da presença de microrganismos ou outros antígenos com diversos objetivos como: ativação dos diversos tipos de leucócitos, apoptose, síntese hepática de proteínas de fase aguda, febre, etc. Embora algumas destas citocinas apresentem nomes específicos como fator de necrose tumoral (TNF), interferon (IFN) ou fator β de transformação do crescimento (TGF- β), a grande maioria é também denominada como interleucinas (IL), sendo então numeradas sucessivamente a partir de suas descobertas (PINHO, 2008).

Estudos também vêm indicando, que alterações genéticas tem grande influência no aparecimento de tais enfermidades: a genética do hospedeiro e a

expressão gênica modulam o mecanismo imunológico de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) para influenciar a diversidade e funcionalidade da microbiota intestinal local (JACOBS; BRAUN, 2014).

Não obstante, até mesmo fatores externos e ambientais tem influência no aparecimento das DII, estudos de risco ambiental envolvem vários fatores na doença inflamatória intestinal. Dentre eles incluem-se o tabagismo, o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e outras drogas, dieta alimentar rica em ácidos graxos e gordura, estresse, alteração da permeabilidade intestinal e infecção microbiana (BASSON et al., 2016). Frente a isso, pode-se inferir que a interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos seja a chave para se compreender a etiopatogenia das DII (CAMPOS et al., 2002).

A Retocolite ulcerativa (RCU) consiste em uma inflamação idiopática da mucosa do cólon e reto, que resulta em erosões com sangramentos. Sua incidência varia nas diversas regiões do mundo: nos Estados Unidos, por exemplo, sua incidência é de 11 para 100000 habitantes; na América do Sul é de 0,5 por 100000 habitantes. O início de suas manifestações predomina entre os 15 e 30 anos, e não há uma diferença significativa em sua ocorrência entre os sexos (BIONDO-SIMÕES et al., 2003).

Com etiologia ainda pouco definida, sugere-se que ela decorra de anormalidades genéticas e imunológicas celulares. Caracterizada por uma inflamação intestinal crônica, suas principais manifestações são diarreia, enterorragia, tenesmo e dor abdominal. Em cerca de 40% dos pacientes, a doença pode ser limitada ao retossigmoide, em aproximadamente 30% atinge até a altura do colón esquerdo e em 20% apresenta-se como pancolite. Também pode haver sintomas extra-intestinais, sendo as articulações, os olhos, o fígado e a pele atingidos (BIONDO-SIMÕES et al., 2003).

Já a Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica envolvendo potencialmente qualquer local do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, mas com propensão maior para o intestino delgado distal e intestino grosso proximal (KOTZE et al., 2001). A inflamação possui um caráter descontínuo ao longo do eixo longitudinal do intestino e pode acometer todas as camadas (transmural), desde a mucosa até a serosa. Os pacientes acometidos geralmente apresentam diarreia com muco e/ou sangue e dor abdominal, muitas vezes acompanhada por perda de peso, febre, anorexia, desnutrição e anemia, fístulas e abscessos. As complicações mais comuns são as estenoses e/ou fístulas dos seguimentos acometidos, que muitas vezes necessitam de tratamento cirúrgico. A visão endoscópica pode revelar alterações descontínuas tais como erosões, úlceras lineares ou aftóides em aspecto de “pedras de calçamento”, nódulos, espessamento de pregas, eritema em placas ou estenoses nos casos mais graves (FELDMAN, 2014).

A terapia para as DII, embora geralmente eficaz para aliviar os sintomas e manter a remissão da doença não é curativa. As opções de tratamentos e medicamentos disponíveis atualmente são restritas para reduzir a inflamação, controlando os sintomas, manter a qualidade de vida e prevenir a recaída, mas não curam a doença. Sendo objetivo do tratamento a indução de remissão precoce e prevenção de complicações em longo prazo.

Diante disso, novos tratamentos que auxiliem a indução e manutenção da remissão e até mesmo que possam mudar o curso da doença são alvos de investigação. Atualmente o conhecimento de que a vitamina D (VD) é um hormônio pleiotrópico, que possui ações sobre o sistema imunológico, cérebro, músculos, e um número de outros sistemas além dos seus efeitos sobre o metabolismo ósseo despertou interesse por seus efeitos imunomoduladores nas DII. Estudos sugerem que a VD pode induzir melhora nos marcadores da atividade das DII, reduzir número de recaídas e promover uma menor perda da ação do anti-TNF ao longo do tempo, sendo o foco do presente estudo a comprovação desta hipótese (JORGENSEN et al., 2013; MOULI, 2014; MAEDA et al., 2014).

A 25-hidroxivitamina D, também denominada calcidiol, é um importante regulador da homeostase do cálcio e do fósforo, além de fator necessário para o desenvolvimento e manutenção da homeostase óssea. Estudos recentes têm sugerido que níveis adequados de 25hidroxivitamina D são importantes para a função de diversos órgãos e tecidos, e que níveis inadequados desta vitamina se relacionam com doenças crônicas não transmissíveis: doenças autoimunes, imunomediadas, cardiovasculares, câncer e diabetes (VEIT et al., 2014; O'SULLIVAN, 2015).

A VD no organismo, provém da dieta e de sua síntese na pele a partir da conversão do 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D) pela ação de raios ultravioletaB (UVB) solares. Circula ligada a uma proteína e na sua ativação participam enzimas citocromo P450 mitocondriais. No fígado sofre a primeira hidroxilação, onde é transformada em 25-hidroxivitamina D, a forma circulante mais abundante. No rim sofre uma segunda hidroxilação, transformando-se em 1.25 (OH) vitamina D, a forma ativa da vitamina D.

A VD pode estar em concentrações baixas em inúmeras situações como a exposição insuficiente à luz UVB reduzindo os metabólitos circulantes, síndrome de má absorção, metabolismo anormal da VD secundário a hepatopatias crônicas, insuficiência renal crônica, acidose metabólica e uso de anticonvulsivantes.

A Endocrine Society, em 2014, propôs a seguinte classificação: concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL (50nmol/L) são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência (MAEDA et al., 2014). Esta classificação, foi utilizada como referência nesse estudo.

Sabe-se que deficiência VD, segundo a Endocrine Society (2014), é comum em pacientes com DII. Estudos observacionais evidenciam a coexistência de baixos níveis de vitamina D e atividade doença, no entanto, a questão da “causa e efeito” não pode ser respondida por esses estudos, ou seja, ainda é obscuro o seu papel como causa ou consequência da DC (MOSS, 2014).

É conhecido que há receptores da vitamina D em diversos tecidos, entre eles: linfócitos (T e B), monócitos, adipócitos, hipófise, ovários, testículos, mamas, próstata, timo e músculo estriado. A VD possui ação imunoprotetora e moduladora. Sabe-se que ela inibe a proliferação celular, induz a diferenciação de células e seu apoptose, assim como diminui a angiogênese, contribuindo desta forma para inibição até mesmo da carcinogênese. Também possui efeitos diretos sobre as células do sistema imune, contribuindo para a regulação da resposta imune inata e adaptativa, além de ação imunomoduladora. Desta forma sugere-se que os baixos níveis de VD estejam relacionados com o aparecimento de doenças autoimunes e exacerbações dessas doenças.

Analisando em conjunto os resultados de vários estudos publicados, sugere-se que a intervenção com reposição e suplementação de VD pode reduzir marcadores da atividade das DII, reduzir número de recaídas, promoverem uma menor perda da ação do anti-TNF ao longo do tempo, diminuir necessidade de cirurgias e internação hospitalar. Embora, neste momento, não há provas suficientes para sustentar a VD como opção de terapia antiinflamatória (O’SULLIVAN, 2015).

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, transversal e comparativo em pacientes com DII, provenientes do Instituto Goiano de Gastroenterologia, que apresentavam documentados em prontuário médico o valor da VD. Foi realizado de setembro de 2016 ao final de 2018, e analisados dados relacionados a idade, sexo, procedência, estado civil, profissão, tipo de doença inflamatória, uso ou não de biológico e o índice de VD. Para isso foi seguida a classificação da Endocrine Society (2014) a respeito do nível de VD.

3 | RESULTADOS

Foram coletados dados dos prontuários de 89 pacientes com DII, que apresentavam a documentação do valor do índice de VD. Após revisão, foi evidenciada uma prevalência do sexo masculino (54%), de indivíduos casados (52,81%) e com algum vínculo empregatício através de carteira assinada (53,93%). Quanto à faixa etária observou uma variação de 10 a 81 anos, com prevalência na

faixa etária de adultos jovens entre 21 e 40 anos (51,68%). A grande maioria era proveniente de Goiás (95,5%), e os outros 4,5% eram do Tocantins.

Em relação a variável tipo de doença inflamatória, foi evidenciado um maior número de pacientes com Doença de Crohn, correspondendo a cerca de 77 indivíduos (86,52%). O uso de biológicos foi encontrado em 67 prontuários, o que corresponde a 75% do total.

Quanto a dosagem de VD, esta apresentou uma variação de 8,8ng/mL a 91,8ng/mL, e uma média sérica de 27,58ng/mL, que é classificada como insuficiência, segundo a classificação proposta pela Endocrine Society (2014). Também foi observado que apenas 1/3 (32,60%) apresentaram níveis que indicavam suficiência da vitamina, o restante apresentou níveis considerados inadequados, de insuficiência (41,57%) ou deficiência (25,83%).

Analisando também as dosagens de VD, foi comparado os níveis dos pacientes em uso e não uso de biológicos. Assim, foi evidenciado que os indivíduos em uso de tais medicamentos apresentaram níveis em geral mais baixos de VD, sendo que seus números variaram de 8,8ng/mL a 91,8ng/mL com uma média de 26,17ng/ml, classificada como insuficiência. Já os que não usaram biológicos, apresentaram valores de 14ng/mL a 58ng/mL e uma média de 31,87, classificada como suficiência.

4 | DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que, entre os pacientes avaliados, houve uma pequena prevalência do sexo masculino, de pacientes casados e de profissionais com algum vínculo empregatício através de carteira assinada. A maior faixa etária observada foi entre 21-40 anos de idade, e a grande maioria analisada apresenta Doença de Crohn. O uso de biológicos durante o tratamento foi evidenciado em cerca de ¾ dos casos, e os baixos níveis séricos de vitamina D foram predominantes nos pacientes.

Nosso estudo difere dos dados encontrados por Rosa et al.(2014, p. 53-8) no que concerne o gênero, onde foi encontrado 66% de mulheres em 48 pacientes avaliados; e diferem do estudo de Souza et al. (2008, p. 324-8) que encontraram 57% de mulheres em 220 pacientes avaliados. Contudo, podemos observar que há concordância entre os resultados sobre o fato de a grande maioria ser casado, posto que ambos os estudos supracitados apresentaram 66% de pacientes casados.

Estudos mostram que, embora as DII não demonstrem distinção entre gêneros para o desenvolvimento da doença, a maior ocorrência ocorre no sexo feminino, provavelmente devido a fatores hormonais, que podem interferir na expressão da doença, ou pelo progresso de métodos e tecnologias de rastreo,

as quais podem interferir nos dados pelo fato de as mulheres se mostrarem mais preocupadas com sua saúde (FERRAZ, 2016; FIGUEROA et al., 2005).

Em nosso estudo, percebemos uma leve predominância do sexo masculino o que vai ao encontro de estudos europeus que mostraram uma maior prevalência deste sexo nas DII. (BARDHAN et al., 2010; SHIRAZI, 2015). Ademais, a significativa prevalência da DC encontrada em nosso estudo –86,52% dos 89 pacientes - se mostrou em acordo com Lins (2014, p. 131-135), que divergiu de (SOUZA et al., 2008; RUBIN et al., 2000; TORRES et al., 2011; PARK, 2011) os quais apontaram a RCUI como DII mais prevalente.

No que concerne à faixa etária a qual é mais afetada, a maioria dos pacientes em nosso estudo possui de 21 a 40 anos, o que se mostra em concordância com a literatura que aponta como pico de incidência das DII esse grupo de idade (LINS, 2014; THUKKANI, 2011; ROWE, 2011). Entretanto, não foi encontrado um segundo pico de incidência após os 60 anos, algo indicado por outros estudos (SANTOS, 2017; BARDHAN et al., 2010; BARROS et al., 2014; SOUZA et al., 2008; SQUIRES et al., 2016).

Em relação ao tratamento da doença, nosso estudo evidenciou que a grande maioria dos pacientes fez uso de agentes biológicos, o que indica pacientes com doenças que exigem um melhor manejo, posto que recidivaram mesmo em uso de corticoides e da Mesalazina. Embora haja um benefício inicial alcançado com o uso a curto prazo de biológicos, a literatura mostra que mais de 30% dos pacientes param de responder durante o tratamento e que, à longo prazo, mais de 40% não demonstram benefícios que se sustentam (HABR-GAMA et al., 2011). Dessa forma, surge a necessidade de se compreender melhor os mecanismos da doença e possíveis fatores relacionados a ela.

Frente a isso, analisamos os níveis séricos de vitamina D dos 89 pacientes, dos quais 41,57% apresentaram insuficiência e 25,83%, deficiência da mesma, segundo a classificação proposta pela Endocrine Society (2014). Castro (2015) encontrou em seus estudos que 30% dos 76 pacientes avaliados possuíam deficiência de VD, número que aumentava para 68% se fossem considerados os pacientes com insuficiência. Esses resultados se mostram consistentes com os de um grande estudo retrospectivo de 504 pacientes com DII de Wisconsin, os quais aproximadamente 50% possuíam deficiência de VD (CASTRO, 2015; ULITSKY et al., 2011).

No entanto, apesar da concordância com outros estudos, essas porcentagens de deficiência e insuficiência de vitamina D encontradas diferem do esperado. Isso porque o Brasil, e em especial o centro-oeste onde os pacientes vivem, apresenta alta exposição aos raios ultravioletas o ano todo, sem grandes variações sazonais, como nos países do Norte analisados nos estudos de Castro e Ulitsky. Assim, a

região estudada não possui o tempo e a sazonalidade como fatores de risco para hipovitaminose D. Porém, a profissão da maioria dos pacientes avaliados permite poucas horas de exposição à luz solar, o que pode contribuir para explicar os baixos valores de VD. De resto, existem poucos estudos sobre a prevalência desta hipovitaminose no Brasil para comparar com nossos dados (PREMAOR et al., 2006).

Ademais, as populações com DII aparecem nas bibliografias como mais susceptíveis à hipovitaminose D, por uma combinação de fatores (MARQUES et al., 2015). Acredita-se também, que o fato de a grande maioria dos pacientes serem portadores da DC, contribua para os baixos níveis séricos de VD encontrados. A literatura tem demonstrado uma certa prevalência de hipovitaminose D na grande maioria de pacientes com DC, possivelmente explicada pela síndrome disabsortiva causada pela doença, sendo a média sérica de 13.1-27 ng/mL (HASSAN et al., 2013; DUMITRESCU et al., 2014; TAN et al., 2014; VEIT et al., 2014; TURK et al., 2014; ANANTHAKRISHNAN et al., 2013).

5 | CONCLUSÃO

Foi evidente em nosso estudo que a prevalência de VD abaixo dos valores ideais fez-se significativa. O fato de a população ser maior que 21 anos em sua maioria e, além disso, possuir vínculo empregatício com carteira assinada contribui para um menor tempo de exposição solar e conseqüentemente menores chances de obter níveis adequados de VD através da exposição aos raios UVB. Tais fatores associados à disabsorção que as DII trazem como consequência contribuem para níveis insuficientes de tal vitamina, que acabam perpetuando uma imunomodulação deficitária, resultando em uma evolução incerta de remissão e atividade de doença. Não obstante, ficou evidente ao se analisar os dados obtidos, que os paciente com doença moderada a grave tiveram a necessidade de um tratamento mais agressivo com o uso de biológicos. Esses possuem níveis menores de VD, o que indica uma relação causal entre a evolução mais desfavorável da doença e a quantidade sérica da vitamina. Dessa forma, é possível identificar um fator a se observar na evolução dessas doenças e surge, portanto, a possibilidade de tal vitamina ser uma ferramenta promissora no manejo e tratamento otimizado das DII.

REFERÊNCIAS

O'SULLIVAN M.; Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? **Nutrition Society**, v. 1, p. 5-12, dec. 2015.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**. v. 19. p. 1921-7. 2013.

BARDHAN, K.D.; SIMMONDS, N.; ROYSTON, C.; DHAR, A.; EDWARDS, C.M. A United Kingdom inflammatory bowel disease database: Making the effort worthwhile. **Journal of Crohn's and Colitis**. v. 4. p. 405-12. 2010.

BARROS, Petrille André Cavalcante de; SILVA, Alberson Maylson Ramos; LINS NETO, M.A.D.F. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal of Coloproctology**. Rio de Janeiro. v. 24. p. 131-5. 2014.

BASSON, A. et al. Mucosal Interactions between Genetics, Diet, and Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 7, n. August, p. 290, 2 ago. 2016.

BIONDO-SIMÕES, Maria de Lourdes Pessole; MANDELLI, Karina Khristine; PEREIRA, Marcela Abou Chauri; FATURI, José Leandro. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. **Rev Bras Coloproct**. v. 23. p. 172-82. 2003.

CAMPOS, F. G. et al. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy. **Revista do Hospital das Clínicas**, v. 57, n. 4, p. 187–198, ago. 2002.

CASTRO, F. D. D. E. et al. Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. **ARQGA**, n. 4, p. 260–265, 2015.

FELDMAN, M. Sleisenger e Fordtran. **Gastroenterologia e doenças do fígado**. 9ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 1983 p.

FERRAZ, Francielle Bonet. Panorama geral sobre doenças inflamatórias intestinais: imunidade e suscetibilidade da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. **J Health Sci**. n. 18. p. 139–43. 2016.

FIGUEROA, Carolina; QUERA, Rodrigo; VALENZUELA, Jorge; JENSEN, Christian. Enfermedades inflamatorias intestinales: experiencia de dos centros chilenos. **Rev Méd Chile**. n. 133. p. 1295-304. 2005.

HABR-GAMA, Angelina; CERSKI, Carlos Tadeu Schmidt; MOREIRA, José Paulo Teixeira; CASERTA, Nelson Marcio G.; OLIVEIRA JÚNIOR, Olival; ARAÚJO, Sérgio Eduardo Alonso. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Rev Assoc Med Bras**. v. 57. p. 10-3. 2011.

HASSAN, V. et al. Association between Serum 25 (OH) vitamin D concentrations and inflammatory bowel diseases (IBDs) activity. **Med J Malaysia**. v. 1. p. 34-8. 2013.

JACOBS, J. P.; BRAUN, J. Immune and genetic gardening of the intestinal microbiome. **FEBS Letters**, v. 588, n. 22, p. 4102–4111, 17 nov. 2014.

JORGENSEN S. P.; HVAS C.; AGNHOLT J.; CHRISTENSEN L.; HEICKENDORFF L.; DAHLERUP. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, p. 407-413, 2013.

KOTZE L.; KOTZE P. Doença de Crohn. In: BARBIERI D.; KOTZE L.; RODRIGUES M.; ROMALDINI C. **Atualização em Doenças Diarreicas da Criança e do Adolescente**. São Paulo: Editora Atheneu, p. 465-509, 2010.

KOTZE L.; KOTZE P.; KOTZE L. Doença de Crohn. In: DANI R; PASSOS MCF. **Gastroenterologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 347-379, 2011.

KOTZE L.; PAROLIN M.; KOTZE P. Doença de Crohn. In: DANI R. **Gastroenterologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 276-295, 2001.

LINS, M. Á. F. Coloproctology Original article The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal of Coloproctology**, v. 34, n. 3, p. 131–135, 2014.

MAEDA S.; BORBA V.; CAMARGO M.; SILVA D.; BORGES J.; BANDEIRA F.; CASTRO M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 58, jul. 2014.

MARQUES, Cláudia Diniz Lopes; DANTAS, Andréa Tavares; FRAGOSO, Thiago Sotero; DUARTE, Ângela Luzia Branco Pinto. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 50. 2010.

MOULI V.; Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. 2014. 39. p. 125–136.

PARK, K. T.; BASS, D. M. Inflammatory bowel disease-attributable costs and cost-effective strategies in the United States: a review. **Inflamm Bowel Dis**. v. 17. p. 1603-9. 2011.

PINHO M. Molecular biology of inflammatory bowel diseases. **Revista Brasileira Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, 2008.

ROSA, Juliana Rodrigues; SILVA JÚNIOR, Josué Ferreira; ROSA, Maria Inês. Perfil epidemiológico de portadores de doença inflamatória intestinal. **Arq Catarin Med**. v. 2. n. 43. p. 53-8. 2014.

ROWE, William A.; LICHTENSTEIN, Gary R. **Inflammatory bowel disease**. 2011.

RUBIN, G. P.; HUNGIN, A. P. S.; KELLY, P. J.; LING, J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 14. p. 1553-9. 2000.

SANTOS, E. **Doença de Crohn: Uma abordagem geral**. Curitiba, 2011.

SHIRAZI, Kourosh Masnadi; SOMI, Mohammad Hossein; BAFANDEH, Yoosof; SAREMI, Firooz; MYLANCHY, Nooshin; REZAEIFAR, Parisa; MANESH, Nasim Abedi; MIRINEZHAD, Seyedkazem. Epidemiological and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in patients from northwestern Iran. **Middle East J Dig Dis**. v. 5. p. 86-92. 2013.

SOUZA, Mardem Machado; BELASCO, Angélica Gonçalves Silva; AGUILAR-NASCIMENTO, José Eduardo. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado do Mato Grosso. **Rev Bras Coloproctol**. v. 28. n. 3. p. 324–8. 2008.

- SQUIRES, Seth Ian; BOAL, Allan John; NAISMITH, Graham Douglas. The financial impact of a nurse-led telemedicine service for inflammatory bowel disease in a large district general hospital. **Frontline Gastroenterol.** v. 7. p. 216-21. 2016.
- PREMAOR, Melissa Orlandin; FURNALETTO, Tania Weber. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 50. 2006.
- TAN, B. et al. Vitamin D levels and bone metabolism in Chinese adult patients with inflammatory bowel disease. **J Dig Dis.** v. 15. p. 116-23. 2014.
- THUKKANI, N.; WILLIAMS J. D.; SONNENBER, A. Epidemiologic characteristics of patients with inflammatory bowel disease undergoing colonoscopy. **Inflamm Bowel Dis.** v. 17. p. 1333-7. 2011.
- TURK, Niksa; TURK, Zdenka. Prevalent hypovitaminosis D in Crohn's disease correlates highly with mediators of osteoimmunology. **Clin Invest Med.** v. 37. 2014.
- ULITSKY, A. et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: Association with disease activity and quality of life. **J Parenter Enteral Nutr.** 2011.
- VEIT, Lauren Elizabeth; MARANDA, Louise; FONG, Jay; NWOSU, Benjamin Udoka. The vitamin D status in inflammatory bowel disease. **PLoS ONE.** v. 9. n. 7. 2014.
- YANG L.; WEAVER V.; SMITH J.; Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 4, p. 33, 2013.