

CAPÍTULO 2

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E EM OUTROS ÓRGÃOS: IMPLICAÇÕES PARA O MANEJO E TRATAMENTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 14/07/2024

Data de aceite: 01/08/2024

Sergio Alejandro Gonzalez Martinez

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Ramon Fraga de Souza Lima

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

PALAVRAS-CHAVE: *Vitamina D; inflamação, tratamento.*

VITAMIN D DEFICIENCY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND OTHER ORGANS: IMPLICATIONS FOR MANAGEMENT AND TREATMENT: A LITERATURE REVIEW

RESUMO: A doença inflamatória intestinal (DII), incluindo a doença de Crohn e a colite ulcerativa, causa inflamação crônica no trato gastrointestinal, levando a danos intestinais e baixa densidade mineral óssea (DMO), aumentando o risco de osteoporose e fraturas. Foram analisados 3.178 artigos, dos quais 241 eram ensaios clínicos controlados randomizados, e 25 foram selecionados após exclusão de duplicatas e adequação ao tema proposto. A deficiência de vitamina D é comum em pacientes com DII, devido à má absorção de nutrientes e à redução da exposição solar. Estudos mostram que a reposição de vitamina D pode melhorar a DMO e reduzir a atividade da doença, com a genética desempenhando um papel na resposta à vitamina D e na predisposição à baixa DMO. A abordagem integrada é essencial para melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos desses pacientes, destacando a importância da correção da deficiência de vitamina D na gestão da DII.

ABSTRACT: Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, causes chronic inflammation in the gastrointestinal tract, leading to intestinal damage and low bone mineral density (BMD), increasing the risk of osteoporosis and fractures. A total of 3,178 articles were analyzed, of which 241 were randomized controlled trials, and 25 were selected after exclusion of duplicates and adequacy to the proposed theme. Vitamin D deficiency is common in IBD patients due to poor nutrient absorption and reduced sunlight exposure. Studies show that vitamin D supplementation can improve BMD and reduce disease activity, with genetics playing a role in the response to vitamin D and predisposition to low BMD. An integrated approach is essential to improve the quality of life and clinical outcomes of these patients, highlighting the importance of correcting vitamin D deficiency in managing IBD.

KEYWORDS: Vitamin D; inflammation; treatment.

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII), composta pela doença de Crohn (DC) e pela colite ulcerativa (UC), é uma condição crônica do trato gastrointestinal que resulta em inflamação recorrente e pode causar danos significativos ao intestino. A DII é uma doença complexa com causas multifatoriais, incluindo predisposição genética e influências ambientais ainda não completamente compreendidas (SHARIFI A, et al. 2020). Uma das complicações frequentes da DII é a baixa densidade mineral óssea (DMO), que pode levar a osteoporose e aumentar o risco de fraturas. A relação entre a DII e a baixa DMO está ligada a vários fatores, como baixo índice de massa corporal (IMC) e uso de corticosteroides, comum no tratamento da DII. (KITAZAKI S, et al. 2008).

A vitamina D desempenha um papel crucial na saúde óssea e no sistema imunológico, sendo fundamental para a regulação da inflamação (PAPPA HM, et al. 2014). A deficiência de vitamina D é comum em pacientes com DII, devido a vários fatores, incluindo a má absorção de nutrientes no intestino inflamado e a redução da exposição solar devido a sintomas como fadiga e dor abdominal (SHARIFI A, et al. 2020). Além disso, estudos têm mostrado que a vitamina D pode influenciar diretamente a gravidade e o curso da DII, exercendo efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios (SHARIFI A, et al. 2016).

A concentração sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] é utilizada como indicador do status de vitamina D no organismo, sendo que níveis abaixo de 20 ng/mL são considerados deficientes. Estudos têm demonstrado que a reposição de vitamina D em pacientes com DII pode melhorar a DMO e reduzir a atividade da doença, mostrando uma possível ligação entre a deficiência de vitamina D e a inflamação intestinal. No entanto, a dose adequada de suplementação de vitamina D para manter níveis ideais em pacientes com DII ainda não está bem estabelecida (PAPPA HM, et al. 2014) (SHARIFI A, et al. 2016).

A genética também desempenha um papel importante na resposta ao tratamento com vitamina D e na predisposição à baixa DMO em pacientes com DII. Polimorfismos no gene do receptor da vitamina D (VDR) foram associados à variação na densidade óssea e na resposta à vitamina D. Estudos sugerem que até 80% da DMO de um paciente pode ser determinada geneticamente, destacando a importância da avaliação genética na gestão da saúde óssea em pacientes com DII. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens personalizadas no tratamento da DII, levando em consideração tanto os aspectos genéticos quanto os ambientais (NOBLE CL, et al. 2008).

Em resumo, a vitamina D desempenha um papel fundamental na saúde óssea e na modulação da inflamação, sendo essencial para pacientes com DII (SHARIFI A, et al. 2016). A deficiência de vitamina D é comum nesses pacientes e está associada a um maior risco de osteoporose e inflamação intestinal (SHARIFI A, et al. 2020). A identificação

precoce da deficiência de vitamina D e a sua correção podem ser fundamentais para melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos desses pacientes (PAPPA HM, et al. 2014). Além disso, a genética desempenha um papel importante na resposta à vitamina D e na predisposição à baixa DMO em pacientes com DII, destacando a importância da avaliação genética na gestão da saúde óssea desses pacientes (NOBLE CL, et al. 2008). Esses achados destacam a necessidade de uma abordagem integrada na gestão da DII, que leve em consideração não apenas os aspectos clínicos, mas também os genéticos e ambientais, para garantir o melhor resultado para os pacientes.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores foram “Vitamin D”, “inflammation” e “treatment” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2014 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 3.178 trabalhos analisados, 3.178 foram selecionados da base de dados PubMed, 0 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), resultou em um total de 2.339 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 241 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 238 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 133 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 25 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

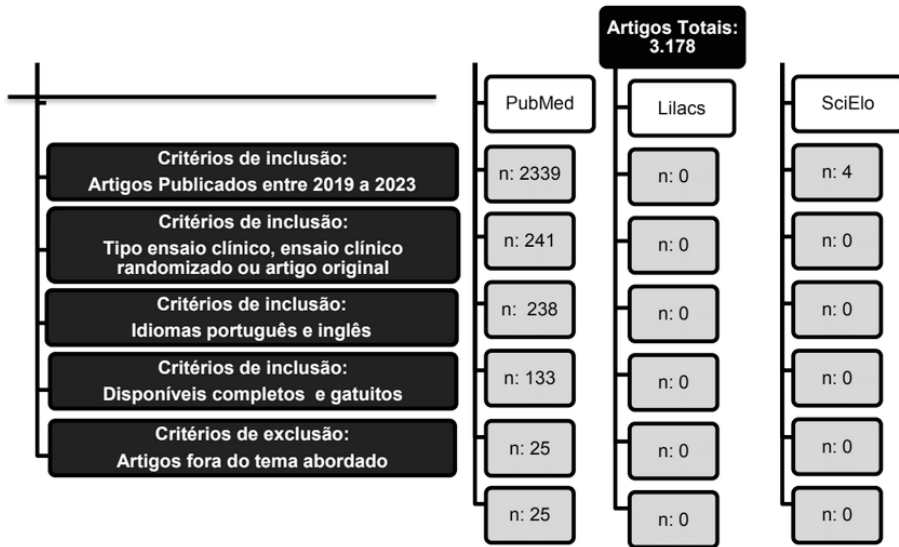


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

Autor	Ano	Resultado
Santos C, et al.	2024	A suplementação de vitamina D não teve efeitos significativos na inflamação, sugerindo que a vitamina D pode não ter um papel direto na modulação da resposta inflamatória em pacientes hipertensos.
Santos C, et al.	2024	A revisão busca entender a associação entre os níveis de vitamina D durante a gravidez e o parto prematuro, considerando também possíveis efeitos adversos relacionados à prematuridade nos recém-nascidos.
Wall-Gremstrup G, et al.	2024	No início do estudo, a estratificação em grupos clinicamente relevantes de status de vitamina mostrou uma associação inversa com concentrações totais de leucócitos (7,0 vs. 6,0 vs. 6,0 vs. 5). Após 150 dias, não foram detectadas diferenças nas contagens de leucócitos ou APRs entre o grupo da vitamina D3 e do placebo. No entanto, os homens tratados com vitamina D 3 tiveram uma prevalência mais elevada de ITR autorreferidas em comparação com o grupo placebo.
Bytowska ZK, et al.	2023	A administração de vitamina D3 reduziu significativamente a concentração de TNF- α e modulou os metabólitos do catabolismo do triptofano, sugerindo um potencial papel neuroprotetor na doença de Parkinson.
Alarfaj SJ, et al.	2023	O Grupo 2 revelou redução significativa nos níveis séricos das medidas de perfil lipídico, PCR-us, alanina aminotransferase (ALT), STAT-3, NO, hepassocina e MDA em comparação aos resultados basais e do grupo 1. Já o grupo 1 não apresentou essas alterações significativas. Ambos os grupos não observaram alterações significativas no índice glicêmico, TNF- α , aspartato aminotransferase (AST) e níveis de albumina.
Bytowska ZK, et al.	2023	A suplementação de vitamina D3 aumentou significativamente os níveis séricos de 25(OH)D3 e 24,25(OH)2D3, reduziu a proteína C reativa de alta sensibilidade e melhorou os testes funcionais em pacientes com doença de Parkinson.
Kopp L, et al.	2023	A suplementação com vitamina D3 não teve efeitos significativos nos marcadores inflamatórios, incluindo PCR-us e IL-6, em pacientes com IMC elevado e risco cardiovascular, em um estudo de prova de conceito.

Bader DA, et al.	2023	A suplementação com vitamina D3 aumentou significativamente os níveis de 25OHD e IL-10, mas não alterou os níveis de IL-1 β e IL-6 em pacientes deficientes, indicando um possível efeito antiinflamatório.
Courbebaisse M, et al.	2023	A vitamina D não teve efeito significativo na inflamação, conforme indicado pela falta de mudança nos marcadores inflamatórios IL-1 β , IL-6 e TNF- α em pacientes deficientes.
Ernst MK, et al.	2023	A vitamina D reduziu a inflamação aguda em todos os participantes, com efeitos duradouros por 6 semanas, e suprimiu uma assinatura de biomarcadores relacionados à sinalização de IL-17.
Linsalata M, et al.	2021	A vitamina D reduziu a inflamação intestinal em pacientes com SII-D, melhorando os sintomas e a integridade da barreira intestinal, independentemente dos níveis basais de vitamina D.
Sharifi A, et al.	2020	Os níveis séricos de vitamina D e cálcio aumentaram apenas no grupo vitamina D. Em relação aos valores basais, a alteração na dobra da expressão do gene CD40L foi significativamente menor no grupo vitamina D em comparação com o grupo placebo.
Vermandere K, et al.	2021	O tratamento com vitamina D aumentou significativamente os níveis séricos da vitamina, mas não teve efeitos substanciais nos biomarcadores de permeabilidade intestinal em pacientes com IMC médio de 29 kg/m ² .
Gibbs DC, et al.	2020	Esses resultados sugerem que a suplementação de vitamina D e cálcio pode ter efeitos benéficos na expressão de biomarcadores associados ao câncer colorretal, como COX-2 e 15-HPGD, em indivíduos de acordo com seu genótipo específico.
Naderpoor N, et al.	2019	A suplementação de vitamina D não teve efeitos significativos na inflamação, mas influenciou a microbiota intestinal, aumentando Lachnospira e reduzindo Blautia, sem correlação com marcadores inflamatórios ou antropométricos.
Mandle HB, et al.	2019	A suplementação de vitamina D não teve efeitos significativos na expressão de CLDN1, OCLD e MUC12, biomarcadores relacionados à inflamação, em comparação com os grupos sem vitamina.
Karimi S, et al.	2019	A suplementação de vitamina D em dose alta resultou em aumentos significativos nos níveis séricos de 25-OHD e melhorias na pontuação do IBDQ-9, mas não teve impacto significativo nos níveis de TAC ou na pontuação do SCCAI.
Arihiro S, et al.	2019	Incluímos 223 pacientes com DII e os randomizamos em 2 grupos: suplementação de vitamina. A incidência de influenza não diferiu entre os grupos. No entanto, a incidência de infecção respiratória superior foi significativamente menor no grupo da vitamina D. Este efeito foi aumentado no subgrupo de baixo nível de 25-OHD. Com relação aos eventos adversos, a pontuação do índice de atividade clínica de Lichtiger foi significativamente pior no grupo da vitamina D e permaneceu significativa apenas no subgrupo com alto nível de 25-OHD.
Gubatan J, et al.	2018	Níveis séricos mais elevados de vitamina D correlacionaram-se positivamente com proporções mais altas de IL-4+IL-10/IL-17A+TNF- α . Na análise multivariada, as proporções IL-4+IL-10/IL-17A+ TNF- α no início do estudo foram associadas à presença de cicatrização histológica da mucosa. Uma proporção mais alta de IL-4 + IL-10 sérica para IL-6 + TNF- α foi associada a um risco reduzido de recaída clínica e maior tempo para recaída, ao longo dos 12 meses de acompanhamento. Esta relação durante a remissão teve uma AUC de 0,7 na previsão de recidiva clínica posterior.
Braly K, et al.	2017	O estudo mostrou que a ingestão de vitamina D estava abaixo da RDA em todos os participantes. A suplementação pode ser necessária para atingir níveis adequados.

Sharifi A, et al.	2016	Os níveis séricos basais de 25-OH-vitamina D3 não foram diferentes entre os dois grupos e, após a intervenção, aumentaram apenas no grupo vitamina D. Os níveis de PCR-as foram menores no grupo Vitamina D após a intervenção. A VHS diminuiu significativamente no grupo Vitamina. A alteração média na expressão do gene hCAP18 no grupo vitamina D foi significativamente maior do que no grupo placebo.
Protiva P, et al.	2016	As alterações no cálcio urinário refletiram com precisão o consumo de cálcio. A WD induziu uma regulação positiva modesta de genes envolvidos em vias inflamatórias, incluindo sinalização de interferon, e a suplementação de cálcio reverteu estes valores em direção à linha de base. Em contraste, a suplementação do WD com 1,25(OH) 2D3 induziu uma notável regulação positiva de genes envolvidos na inflamação, resposta imune, matriz extracelular e adesão celular. A suplementação de cálcio anulou em grande parte essas mudanças.
Kumari M, et al.	2010	O estudo mostrou que a suplementação com calcitriol não teve efeitos significativos na inflamação em pacientes com doença de Crohn, apesar da insuficiência de vitamina D.
Kitazaki S, et al.	2008	O alendronato, mas não o alfacalcidol, aumentou significativamente a densidade mineral óssea na coluna lombar. O alendronato diminuiu os níveis séricos de fosfatase alcalina óssea, mas o alfacalcidol não. Os níveis de N -telopeptídeo urinário para colágeno tipo I diminuíram em ambos os grupos, mas foram significativamente mais baixos no grupo do alendronato. Não houve diferenças significativas nos eventos adversos nos dois grupos.
Noble CL, et al.		As taxas de osteoporose e osteopenia foram de 15% e 18% para DII, 16% e 18% para doença de Crohn (DC) e 13% e 19% para colite ulcerativa, respectivamente. Na análise univariada dos pacientes com DC, o baixo índice de massa corporal e o tabagismo foram associados à osteoporose e à osteopenia. O baixo IMC também foi associado à osteoporose na análise multivariada em DC. Nenhuma diferença foi observada entre os polimorfismos Taq -1 e Apa -1 VDR em DII, DC, colite ulcerativa e controles saudáveis. No entanto, os homens com DC eram mais propensos a carregar a variante do polimorfismo Taq -1 do que os homens controles saudáveis e pacientes do sexo feminino com DC.

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados a interação da vitamina D nas inflamações intestinais e outros pontos infecciosos.



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A suplementação de vitamina D em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e deficiência de vitamina D resultou em alterações na composição da microbiota fecal, incluindo aumento da abundância de *Lachnospira* e *Coprococcus* e redução de *Blautia* e *Ruminococcus*. Estas mudanças podem ter efeitos benéficos sobre o índice de massa corporal, resistência à insulina e inflamação. Estudos anteriores sugerem que a vitamina D pode modular a resposta imune, influenciar a composição da microbiota e reduzir a inflamação intestinal. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente os mecanismos envolvidos e o potencial terapêutico da vitamina D na regulação da inflamação (Naderpoor N, et al. 2019).

A suplementação de cálcio também tem uma importância significativa aumentando a expressão de *CLDN1*, *OCLD* e *MUC12* na mucosa colorretal de pacientes com alto risco de neoplasias colorretais. Não houve evidências substanciais dos efeitos da vitamina D isoladamente, mas sugeriu-se um possível antagonismo entre cálcio e vitamina D nos biomarcadores estudados. Esses resultados indicam a necessidade de mais pesquisas sobre os efeitos da vitamina D e do cálcio na integridade da mucosa intestinal e na inflamação associada ao risco de câncer colorretal (Mandle HB, et al. 2019).

Estudos indicam que a vitamina D desempenha um papel significativo na regulação do sistema imunológico, reduzindo a inflamação e promovendo a tolerância imunológica. A deficiência de vitamina D tem sido associada a várias doenças autoimunes, incluindo doenças inflamatórias intestinais (DII). A vitamina D pode inibir vias pró-inflamatórias, reduzir o estresse oxidativo e aumentar a expressão de junções no epitélio intestinal, afetando a integridade do tecido. Estudos experimentais sugerem que a vitamina D pode ter um papel importante na doença inflamatória intestinal, através da regulação do receptor de vitamina D (VDR) e seus ligantes (Karimi S, et al. 2019).

Foi observado que a vitamina D desempenha um papel importante na regulação do sistema imunológico, reduzindo a inflamação e promovendo a tolerância imunológica. A deficiência de vitamina D está associada a várias doenças autoimunes, incluindo doenças inflamatórias intestinais (DII). A suplementação de vitamina D em pacientes com DII pode reduzir o risco de infecções respiratórias superiores, especialmente em pacientes com níveis baixos de vitamina D. A vitamina D também pode ter efeitos imunomoduladores nas células epiteliais respiratórias relacionadas à infecção viral (Arihiro S, et al. 2019).

A vitamina D desempenha um papel crucial na regulação do sistema imunológico, afetando os perfis de citocinas e a resposta inflamatória. Estudos sugerem que níveis mais altos de vitamina D estão associados a uma proporção mais elevada de citocinas anti-inflamatórias, o que pode resultar em uma redução da inflamação. Em pacientes com colite ulcerativa em remissão, níveis mais elevados de vitamina D estão correlacionados com uma proporção mais alta de citocinas anti-inflamatórias, o que está associado a uma maior cicatrização histológica da mucosa e a um menor risco de recidiva clínica. Isso sugere que manter níveis adequados de vitamina D pode ser importante para controlar a inflamação e prevenir recaídas em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (Gubatan J, et al. 2018).

O estudo abordou a eficácia da dieta de alimentos específicos (DF) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII), destacando a importância da ingestão adequada de nutrientes, incluindo a vitamina D, na gestão dessas condições. A pesquisa demonstrou que a ingestão de nutrientes na DF foi comparável à de crianças saudáveis, embora alguns pacientes não tenham atingido a ingestão recomendada para certos nutrientes, como a vitamina D. A deficiência de vitamina D é comum em pacientes com DII e pode afetar a gravidade da doença. Recomenda-se monitorar os níveis e, se necessário, suplementar para prevenir a deficiência. A abordagem multidisciplinar é essencial para garantir a adequação nutricional e a eficácia da DF no tratamento da DII (Braly K, et al. 2017).

No mesmo sentido, a vitamina D desempenha um papel crucial na regulação da resposta imunológica e inflamatória do corpo. Estudos demonstraram que a suplementação de vitamina D em doses elevadas aumenta a expressão do gene hCAP18/LL37, um peptídeo antimicrobiano, e reduz os níveis de PCR-as e VHS, indicadores de inflamação, em pacientes com colite ulcerativa (UC) leve a moderada. A deficiência de vitamina D está associada a um maior risco de doenças autoimunes, incluindo a DII, devido ao seu papel na modulação do sistema imunológico. A vitamina D também pode reduzir a gravidade da inflamação na mucosa intestinal e está associada a uma redução da recaída em pacientes com doença de Crohn. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar o uso da vitamina D em pacientes com UC em fase ativa da doença (Sharifi A, et al. 2016).

Sugestões indicam que a vitamina D e o cálcio podem reduzir o risco de neoplasia colorretal. A suplementação de cálcio reduz a recorrência de adenomas, possivelmente influenciada pela vitamina D. Em ensaios clínicos, a vitamina D mostrou regular genes relacionados à resposta imune e inflamação, enquanto o cálcio reduziu esses efeitos. A interação entre cálcio e vitamina D no cólon humano ainda não está totalmente compreendida. A vitamina D tem efeitos imunomoduladores, afetando células do sistema imunológico e reduzindo a sensibilidade a doenças autoimunes. A pesquisa destaca a importância da interação entre cálcio e vitamina D na prevenção do câncer colorretal, mas mais estudos são necessários para compreender completamente seus efeitos no cólon humano (Protiva P, et al. 2016).

É importante mencionar, que foi demonstrado que indivíduos jovens do sexo masculino com doença de Crohn (DC) estável não apresentaram absorção de cálcio prejudicada em comparação com controles saudáveis. A terapia com vitamina D aumentou a absorção de cálcio de forma semelhante em ambos os grupos. Esses achados sugerem que o estado inflamatório intrínseco da DC não prejudica a absorção de cálcio, independentemente do status de vitamina D. Em contraste, outras condições associadas à inflamação, como artrite reumatoide e envelhecimento, mostraram diminuição da absorção de cálcio. Este estudo destaca a importância da interação complexa entre vitamina D, inflamação e absorção de cálcio em diferentes condições de saúde (Kumari M, et al. 2010).

O alendronato mostrou-se mais eficaz do que o alfacalcidol no aumento da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar em pacientes com colite ulcerativa tratados com glicocorticoides. Enquanto o alendronato aumentou significativamente a DMO espinal, o alfacalcidol não teve impacto significativo. Além disso, o alendronato reduziu os marcadores de reabsorção óssea e formação óssea, indicando um efeito positivo líquido na DMO. O alendronato foi bem tolerado e seguro, sem aumento significativo de eventos adversos em comparação com o alfacalcidol. Este estudo destaca a eficácia do alendronato na prevenção da perda óssea em pacientes com colite ulcerativa tratados com glicocorticoides (Kitazaki S, et al. 2008).

Neste estudo retrospectivo sobre pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), baixos níveis de osteoporose e osteopenia foram observados. O índice de massa corporal (IMC) baixo foi identificado como um forte preditor de osteoporose, enquanto variantes do receptor de vitamina D (VDR) não mostraram associação com a doença. O estudo destaca a importância do IMC na determinação da densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com DII e ressalta a necessidade de estudos futuros para investigar outros fatores ambientais e genéticos que possam influenciar a DMO (Noble CL, et al 2008).

A suplementação de vitamina D foi associada a alterações no metaboloma sérico, incluindo níveis de glicose e glutamina, sugerindo um possível efeito benéfico na modulação do microambiente celular, especialmente nas células do sistema imunológico. Embora não tenham sido observadas mudanças nos índices de resistência à insulina, a vitamina D mostrou influenciar o metabolismo de aminoácidos e lipídios. Esses resultados sugerem que a vitamina D pode ter um papel na redução da inflamação crônica, especialmente em condições como hipertensão e obesidade, onde há uma complexa interação metabólica e inflamatória (Santos C, et al. 2024) (Sim-Sim M, et al. 2024).

Deste modo, a suplementação de vitamina D3 em homens inférteis e não encontrou efeitos significativos na contagem de glóbulos brancos (leucócitos) ou nos marcadores de inflamação de fase aguda (APRs). Apesar de associações negativas entre os níveis de vitamina D sérica e leucócitos e alfa-1-acidoglicoproteína terem sido observadas inicialmente, a intervenção não resultou em diferenças significativas. Estudos anteriores mostraram associações semelhantes em diferentes faixas etárias. A falta de benefício da suplementação em altas doses de vitamina D3 também foi consistente com outros estudos, indicando que altas doses podem não influenciar significativamente os marcadores inflamatórios ou prevenir infecções respiratórias (Wall-Gremstrup G, et al. 2024) (Bytowska ZK, et al. 2023).

Em resumo, A vitamina D desempenha um papel significativo na regulação do sistema imunológico e na redução da inflamação, com potencial terapêutico em diversas condições. Estudos mostram que a suplementação de vitamina D pode alterar a composição da microbiota intestinal, aumentar a expressão de genes relacionados à resposta imune e reduzir marcadores de inflamação. No entanto, a interação da vitamina D com outros nutrientes, como o cálcio, e sua eficácia em certas condições, como doenças inflamatórias intestinais, requerem mais investigação.

CONCLUSÃO

A doença inflamatória intestinal (DII), que inclui a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (UC), é uma condição complexa que resulta em inflamação crônica do trato gastrointestinal, podendo causar danos extensos ao intestino e comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Entre as complicações frequentes da DII está a baixa densidade mineral óssea (DMO), que pode levar a osteoporose e aumentar o risco de fraturas, especialmente devido ao uso prolongado de corticosteroides, comum no tratamento dessas doenças. A vitamina D desempenha um papel crucial na saúde óssea e no sistema imunológico, sendo essencial para a regulação da inflamação. A deficiência de vitamina D é comum em pacientes com DII, devido à má absorção de nutrientes no intestino inflamado e à redução da exposição solar devido aos sintomas da doença, como fadiga e dor abdominal. Estudos demonstraram que a reposição de vitamina D em pacientes com DII pode melhorar a DMO e reduzir a atividade da doença, mostrando uma possível ligação entre a deficiência de vitamina D e a inflamação intestinal. Além disso, a genética também desempenha um papel importante na resposta ao tratamento com vitamina D e na predisposição à baixa DMO em pacientes com DII. Polimorfismos no gene do receptor da vitamina D (VDR) foram associados à variação na densidade óssea e na resposta à vitamina D, destacando a importância da avaliação genética na gestão da saúde óssea em pacientes com DII. Em resumo, a vitamina D desempenha um papel fundamental na saúde óssea e na modulação da inflamação em pacientes com DII. A identificação precoce da deficiência de vitamina D e a sua correção podem ser fundamentais para melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos desses pacientes. A abordagem integrada, considerando aspectos genéticos, ambientais e clínicos, é essencial para garantir o melhor resultado para os pacientes com DII.

REFERÊNCIAS

Santos C, et al. **Standard Doses of Cholecalciferol Reduce Glucose and Increase Glutamine in Obesity-Related Hypertension: Results of a Randomized Trial.** *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 18;25(6):3416.

Barbosa O, et al. **Effects of vitamin D levels during pregnancy on prematurity: a systematic review protocol.** *BMJ Open.* 2024 Feb 28;14(2):e076702.

Wall-Gremstrup G, et al. **High-dose vitamin D supplementation shows no beneficial effects on white blood cell counts, acute phase reactants, or frequency of respiratory infections.** *Respir Res.* 2024 Jan 4;25(1):11.

Bytowska ZK, et al. **Impact of 12 Weeks of Vitamin D Administration in Parkinson's Patients with Deep Brain Stimulation on Kynurenine Pathway and Inflammatory Status.** *Nutrients.* 2023 Sep 2;15(17):3839.

Alarfaj SJ, et al. **A randomized placebo-controlled, double-blind study to investigate the effect of a high oral loading dose of cholecalciferol in non-alcoholic fatty liver disease patients, new insights on serum STAT-3 and hepassocin.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Aug;27(16):7607-7619.

Bytowska ZK, et al. **Effect of 12-Week BMI-Based Vitamin D Supplementation in Parkinson's Disease with Deep Brain Stimulation on Physical Performance, Inflammation, and Vitamin D Metabolites.** Int J Mol Sci. 2023 Jun 15;24(12):10200.

Kopp L, et al. **Potential Modulation of Inflammation and Physical Function by Combined Probiotics, Omega-3 Supplementation and Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Patients with Chronic Low-Grade Inflammation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial.** Int J Mol Sci. 2023 May 10;24(10):8567.

Bader DA, et al. **The Effect of Weekly 50,000 IU Vitamin D Supplements on the Serum Levels of Selected Cytokines Involved in Cytokine Storm: A Randomized Clinical Trial in Adults with Vitamin D Deficiency.** Nutrients. 2023 Feb 27;15(5):1188.

Courbebaisse M, et al. **Nonskeletal and skeletal effects of high doses versus low doses of vitamin D in renal transplant recipients: Results of the VITALE (VITamin D supplementation in renal transplant recipients) study, a randomized clinical trial.** Am J Transplant. 2023 Mar;23(3):366-376.

Ernst MK, et al. **Vitamin D3 and deconvoluting a rash.** JCI Insight. 2023 Jan 24;8(2):e163789.

Linsalata M, et al. **The Relationship between Low Serum Vitamin D Levels and Altered Intestinal Barrier Function in Patients with IBS Diarrhoea Undergoing a Long-Term Low-FODMAP Diet: Novel Observations from a Clinical Trial.** Nutrients. 2021 Mar 21;13(3):1011.

Sharifi A, et al. **Vitamin D decreases CD40L gene expression in ulcerative colitis patients: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.** Turk J Gastroenterol. 2020 Feb;31(2):99-104.

Vermandere K, et al. **Effects of Supplemental Calcium and Vitamin D on Circulating Biomarkers of Gut Barrier Function in Patients with Colon Adenoma: A Randomized Clinical Trial.** Cancer Prev Res (Phila). 2021 Mar;14(3):393-402.

Gibbs DC, et al. **Inflammation Modulation by Vitamin D and Calcium in the Morphologically Normal Colorectal Mucosa of Patients with Colorectal Adenoma in a Clinical Trial.** Cancer Prev Res (Phila). 2021 Jan;14(1):65-76.

Naderpoor N, et al. **Effect of Vitamin D Supplementation on Faecal Microbiota: A Randomised Clinical Trial.** Nutrients. 2019 Nov 27;11(12):2888.

Mandle HB, et al. **Effects of supplemental calcium and vitamin D on tight-junction proteins and mucin-12 expression in the normal rectal mucosa of colorectal adenoma patients.** Mol Carcinog. 2019 Jul;58(7):1279-1290.

Karimi S, et al. **The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status.** Nutr J. 2019 Mar 11;18(1):16.

Arihiro S, et al. **Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease.** *Inflamm Bowel Dis.* 2019 May 4;25(6):1088-1095.

Gubatan J, et al. **Higher serum vitamin D levels are associated with protective serum cytokine profiles in patients with ulcerative colitis.** *Cytokine.* 2018 Mar;103:38-45.

Braly K, et al. **Nutritional Adequacy of the Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Inflammatory Bowel Disease.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Nov;65(5):533-538.

Sharifi A, et al. **A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients.** *Saudi J Gastroenterol.* 2016 Jul-Aug;22(4):316-23.

Protiva P, et al. **Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulate genes of immune and inflammatory pathways in the human colon: a human crossover trial.** *Am J Clin Nutr.* 2016

May;103(5):1224-31.

Kumari M, et al. **Vitamin D-mediated calcium absorption in patients with clinically stable Crohn's disease: a pilot study.** *Mol Nutr Food Res.* 2010 Aug;54(8):1085-91.

Kitazaki S, et al. **Clinical trial: comparison of alendronate and alfacalcidol in glucocorticoid-associated osteoporosis in patients with ulcerative colitis.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Feb 15;29(4):424-30.

Noble CL, et al. **Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Apr 1;27(7):588-96.