



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIELA PIOVEZANI RAMOS

IMPACTO DA VITAMINA D NA RESPOSTA AO TRATAMENTO IMUNOBiolóGICO
COM ANTI-TNF ALFA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA DE CROHN:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

CURITIBA

2024

GABRIELA PIOVEZANI RAMOS

IMPACTO DA VITAMINA D NA RESPOSTA AO TRATAMENTO IMUNOBIOLOGICO
COM ANTI-TNF ALFA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA DE CROHN:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Victoria Zeghbi Cochenski Borba

Coorientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

CURITIBA

2024

R175 Ramos, Gabriela Piovezani

Impacto da vitamina D na resposta ao tratamento imunobiológico com anti-tnf alfa em pacientes portadores de doença de Crohn: revisão sistemática e metanálise [recurso eletrônico] / Gabriela Piovezani Ramos. – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Victoria Zeghbi Cochenski Borba

Coorientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

1. Doença de Crohn. 2. Vitamina D. 3. Terapia anti-TNF Alfa. I. Borba, Victoria Zeghbi Cochenski. II. Lima Júnior, Emilton. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001018012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de GABRIELA PIOVEZANI RAMOS intitulada: **IMPACTO DA VITAMINA D NA RESPOSTA AO TRATAMENTO IMUNOBIOLOGICO COM ANTI-TNF ALFA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA DE CROHN: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**, sob orientação da Profa. Dra. VICTÓRIA ZEGHBI COCHENSKI BORBA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 13 de Setembro de 2024.

Assinatura Eletrônica

17/09/2024 12:49:10.0

VICTÓRIA ZEGHBI COCHENSKI BORBA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

16/09/2024 09:42:06.0

JURANDIR MARCONDES RIBAS FILHO
Avaliador Externo (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO
PARANÁ - FEMPAR)

Assinatura Eletrônica

18/09/2024 10:42:05.0

SERGIO SETSUO MAEDA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica

16/09/2024 22:28:34.0

CAROLINA AGUIAR MOREIRA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIA

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder a força, a sabedoria e a perseverança para realização dessa dissertação.

À minha mãe, Sandra Regina Piovezani Ramos e ao meu pai, Odery Ramos Júnior, meus alicerces, por nunca medirem esforços para me proporcionar ensino de qualidade, boas oportunidades, carinho e afeto para que pudesse alcançar essa fase em minha vida profissional e acadêmica. Em especial, ao meu pai, obrigada por ser o meu grande exemplo de pessoa e médico. Seus ensinamentos e sua humildade me inspiram sempre a buscar evoluir.

Ao meu irmão, Guilherme Piovezani Ramos, que mesmo distante fisicamente, sempre se fez muito presente durante toda a minha caminhada com demonstração de carinho e apoio.

Ao meu marido, Mateus Filipe Zanlorenzi, que sempre acreditou em mim e me apoiou em todas as minhas escolhas, além de paciente com as renúncias. Agradeço pelo amor e pela parceria em todos os momentos da minha jornada há 16 anos.

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Victoria Zeghbi Cochenski Borba, pelo acompanhamento e orientação, pela disponibilidade, pela paciência, pela atenção e carinho, pela confiança e por críticas construtivas que fortificaram essa dissertação e a minha formação no meio acadêmico.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Emilton Lima Júnior pela orientação, disponibilidade, ensinamentos e contribuições essenciais para realização deste trabalho.

À Heloisa Amaral Junqueira Nobrega, minha amiga e parceira, pelo apoio incondicional na realização de todas as etapas dessa pesquisa e pela amizade.

Ao Guilherme Rocha pelo auxílio na análise estatística.

À Mariluci Zanela pelo apoio, disponibilidade e auxílio na busca e organização dos dados.

Aos meus amigos e familiares pelo companheirismo e suporte emocional ao longo dessa caminhada.

Aos pacientes portadores de Doença de Crohn que contribuem em meio as dificuldades da própria doença com a ciência. Vocês são essenciais na construção da evidência científica e no crescimento do conhecimento médico.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas, o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(MADRE TERESA DE CALCUTÁ)

RESUMO

Introdução: A Doença de Crohn (DC) é uma enfermidade inflamatória crônica e incurável com impacto importante na qualidade de vida dos seus portadores. A terapia biológica da classe anti-TNF alfa (α) é uma das opções terapêuticas atuais, todavia com taxas significativas de falha e recidiva. A vitamina D (VD) além de atuar no metabolismo ósseo, também age na integridade da barreira, na microbiota e na regulação imunológica intestinal, com redução de citocinas inflamatórias, como o TNF-alfa. Visto isso e, pelo maior risco de deficiência de VD na DC, objetiva-se analisar o impacto da VD na resposta a terapia anti-TNF α nos pacientes com DC. **Métodos:** Essa revisão sistemática e metanálise (RSMA) foi conduzida de acordo com o protocolo PRISMA. Cinco bases de dados e a literatura cinzenta foram selecionadas para busca dos estudos clínicos e prospectivos que avaliaram o impacto da suplementação da VD na resposta clínica e laboratorial dos pacientes com DC em uso de terapia Anti-TNF α . **Resultados:** Dentre os 2.021 artigos encontrados, 4 foram incluídos na revisão sistemática. Na fase de indução da terapia anti-TNF α não foi identificado benefício da VD na resposta clínica e laboratorial até a 14^a semana. O período de manutenção foi avaliado entre as semanas 22 e 52 por três estudos. Nesta fase, com um total de 91 pacientes, nossa metanálise não apresentou confirmação estatística, porém destaca-se a superioridade da administração da VD na resposta clínica a longo prazo em dois dos três estudos incluídos (OR 1.88, 95% CI 0.04-78.90). **Discussão:** Apesar de pouco impacto em parâmetros clínicos durante a fase indução da terapia anti-TNF α , os pacientes com DC suplementados com VD obtiveram tendência de melhor resposta ao tratamento após 1 ano do início da medicação biológica, corroborando com dados observacionais disponíveis na literatura. Devido ao maior risco de deficiência de VD nos portadores de DC, identifica-se uma importante janela de oportunidade para se atingir maior sucesso terapêutico com os imunobiológicos anti-TNF α . **Conclusão:** Apesar de não significativa estatisticamente, nosso estudo demonstrou uma tendência positiva na resposta clínica a terapia anti-TNF α após 52 semanas do início do tratamento quando há suplementação da VD. Ensaios clínicos com padronização na avaliação de parâmetros clínicos e da VD são necessários para se alcançar maior aplicabilidade clínica da VD junto a terapia Anti-TNF α na DC.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Vitamina D; Terapia Anti-TNF alfa; Resposta clínica

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease (CD) is a chronic and incurable inflammatory condition that negatively affects this population. Biological therapy, such as Anti-TNF alpha (α) is one of the therapeutic options. However, it has been shown significantly loss of response over time. Vitamin D (VD) is well known for skeletal benefits. Extra-skeletal outcomes are regulation of microbiome, intestinal barrier and immune system, especially reducing inflammatory cytokines (TNF α). Based on that and on the higher risk for VD insufficiency in CD, we aim to analyze the impact of VD on the clinical response to TNF α therapy in these patients. **Material and Methods:** This systematic review and metanalysis (SRMA) was conducted in accordance with PRISMA protocol. Five databases and grey literature were searched for clinical trials and prospective studies evaluating the impact of VD supplementation on clinical and laboratorial response for CD patients using Anti-TNF α therapy. **Results:** Of the 2.021 articles found, 4 were included. As for induction phase of treatment no benefit was found of VD supplementation on clinical and laboratory response to Anti-TNF α therapy until week 14th. Maintenance period was evaluated ranging from 22 to 52 weeks. From this period, metanalysis was performed with a total of 91 patients and showed a non-statistic significant, but positive tendency toward the benefit of VD supplementation on clinical parameters [OR 1.88 (CI 95% 0.04-78.9)]. **Discussion:** Although VD had not showed benefits during induction therapy for CD patients on Anti-TNF α , this SRMA showed positive tendency for better clinical response on maintenance of therapy in two out of three articles. In addition, patients with CD have higher risk to VD deficiency, in special duet to malabsorption. Therefore, we identified an important opportunity to achieve even better therapeutic success for patients with moderate to severe CD under biological treatment. **Conclusion:** Our study demonstrated a non-statistically significant, but positive trend in clinical response following VD supplementation after the first year of Anti-TNF α therapy. As VD deficiency is common in this population, further well-powered studies are needed to better define the impact of VD in CD patients using Anti-TNF α .

Keywords: Crohn's Disease; Vitamin D; Anti-TNF alpha therapy; Clinical response.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA A DOENÇA DE CROHN DE ACORDO COM GUIA DA SOCIEDADE E GRUPO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS BRASILEIRO (GEDIIB).....	30
FIGURA 2 – PRINCIPAIS FONTES DE VITAMINA D, BEM COMO SEU METABOLISMO NO ORGANISMO HUMANO E MARCADORES SÉRICOS UTILIZADOS	31
FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA (PRISMA)	38
FIGURA 4 - QUALIDADE DOS ESTUDOS RANDOMIZADOS (COCHRANE RISCO DE VIÉS E NEWCASTLE-OTTAWA SCORE)	39
FIGURA 5 – GRÁFICO DE FUNIL – HETEROGENEIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	39
FIGURA 6 – FORREST PLOT - METANÁLISE DA RESPOSTA CLÍNICA EM FASE DE MANUTENÇÃO	48

LISTA DE QUADROS TABELAS

QUADRO 1 – Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Crohn	29
QUADRO 2 - População em risco para deficiência de Vitamina D de acordo com avaliação clínica adequada	29
TABELA 1 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	40
TABELA 2 - Perfil epidemiológico dos pacientes com Doença de Crohn incluídos nesse estudo	41
TABELA 3 - Características referentes a intervenção (Vitamina D) dos artigos incluídos nesse estudo	41
TABELA 4 - Características referentes a população, tipo de intervenção e desfechos avaliados pelos artigos incluídos nesse estudo	43
TABELA 5 - Sumário de desfechos, critérios de resposta clínica e resultados referentes ao impacto da Vitamina D na terapia Anti-TNF α durante a fase de indução em pacientes com Doença de Crohn	45
TABELA 6 - Sumário de desfechos, critérios de resposta clínica e resultados referentes ao impacto da Vitamina D na terapia Anti-TNF α durante a fase de manutenção em pacientes com Doença de Crohn	47

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

DII	- Doença inflamatória intestinal
DC	- Doença de Crohn
RCUI	- Retocolite Ulcerativa Idiopática
25(OH)D	- 25-OH-vitamina D
TNF alfa (α)	- Fator de necrose tumoral α
Anti-TNF α	- Anticorpo anti fator de necrose tumoral alfa
NC	- Não cita
VD	- Vitamina D

LISTA DE SÍMBOLOS

© - copyright

@ - arroba

® - marca registrada

Σ - somatório de números

Π - produtório de números

α - alfa

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
OBJETIVOS	15
Objetivo geral.....	15
Objetivos secundários	15
JUSTIFICATIVA	16
REVISÃO DE LITERATURA	17
A DOENÇA DE CROHN	17
A VITAMINA D.....	22
A DOENÇA DE CROHN E A VITAMINA D	26
MATERIAL E MÉTODOS	32
PROTOCOLO DO ESTUDO	32
Elaboração da pergunta.....	32
Busca na literatura	32
Seleção dos artigos	34
Extração de dados	36
RISCO DE VIÉS	36
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
RESULTADOS	37
BUSCA NA LITERATURA – ALGORITMO PRISMA.....	37
QUALIDADE DOS ESTUDOS	38
CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	40
DEFECOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	43
INDUÇÃO	43
MANUTENÇÃO	46
METANÁLISE DO IMPACTO DA VITAMINA D NA RESPOSTA CLÍNICA DOS PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN EM FASE DE MANUTENÇÃO EM TERAPIA ANTI-TNFA.....	48
DISCUSSÃO	49
CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXO 1 – ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW (HBI)	73
ANEXO 2 – ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN (CDAI)	74

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma das doenças inflamatórias intestinais (DII) crônicas que caracteristicamente se apresenta com períodos de remissão e surtos de atividade. (ZHANG; LI, 2014) A fisiopatologia envolve a ativação do sistema imunológico em associação com fatores genéticos, ambientais e próprios do indivíduo, como a microbiota intestinal. (VALVANO et al., 2021) Nos portadores de DII, a resposta imune está desregulada e envolve liberação de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α). O TNF é secretado por células T e monócitos apresentando importante papel nas cascatas inflamatórias crônicas, proliferação e diferenciação celulares e crescimento tumoral. (ZHANG; LI, 2014)

A modulação e inibição imunológicas fazem parte da estratégia de tratamento das DII - a exemplo da terapia biológica. Entre os medicamentos biológicos, o anticorpo anti-fator de necrose tumoral alfa (Anti-TNF α) é utilizado na indução da remissão de doença ativa e como tratamento de manutenção. (BENDIX et al., 2021) A terapia com anti-TNF α melhora significativamente a qualidade de vida e a taxa de remissão em pacientes com DII, além de reduzir indicações cirúrgicas e hospitalização. Apesar disso, muitos apresentam perda de resposta ao anti-TNF α ao longo do tempo, sendo necessária terapia de otimização ou substituição farmacológica, especialmente devido aos objetivos terapêuticos atuais serem não apenas a resposta clínica, como também a cicatrização da mucosa intestinal. Ensaio clínicos randomizados e controlados por placebo mostraram que somente 30 a 40% dos participantes com DII atingiram a remissão clínica prolongada após um ano de terapia medicamentosa da classe dos biológicos e de novas pequenas moléculas. (RAINE; DANESE, 2022) Desta forma, tratamentos complementares visando o aumento da eficácia do anti-TNF α estão sendo estudados e, dentre estes, o impacto da vitamina D (VD) por apresentar influência direta na modulação do sistema imunológico. (BENDIX et al., 2021; ZATOR et al., 2014a)

A disponibilidade da VD é essencial na regulação da imunidade e da integridade da mucosa intestinal. Atua também na microbiota e barreira imunológica inata, na regulação de citocinas inflamatórias, além da sua ação no desenvolvimento e função das células T. (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020; BAKKE; SUN, 2018)

A literatura das últimas décadas já demonstrou a capacidade da VD em inibir a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 e o TNF α . (MÜLLER et al., 1992) Conseqüentemente, reduz a apoptose celular induzida por citocinas e restaura a barreira epitelial do intestino.

Os pacientes com DC são mais susceptíveis a níveis baixos de VD, por múltiplos fatores, incluindo a má-absorção intestinal (comprometimento extenso de trato gastrointestinal alto ou locais em que é absorvida - como jejuno e íleo), cirurgias prévias, exposição inadequada a luz solar, ingestão insuficiente e terapia crônica com corticoides e o próprio processo inflamatório, o qual resulta na degradação da VD em metabólitos inativos. (MOULI; ANANTHAKRISHNAN, 2014)

Níveis insuficientes de VD estão associados ao aumento da atividade da DII, a necessidade de cirurgias pela DII, câncer e anemia. (SANTOS-ANTUNES et al., 2016) Além disso, o maior risco de deficiência de VD crônica nestes pacientes, estabelece uma possível ciclicidade entre a deficiência de VD, a DC e o processo inflamatório. Tendo isto em vista, ressalta-se a importância de se analisar o impacto da VD na resposta ao tratamento com imunobiológicos – terapia anti-TNF α – nos pacientes portadores de DC. Em especial, como possível preditor de resposta ou potencializador de ação anti-TNF α , com o intuito de alcançar maiores taxas de remissão e conseqüentemente melhor qualidade de vida aos pacientes com DC.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar o impacto da vitamina D na resposta clínica ao tratamento imunobiológico com medicamentos da classe anti-TNF α alfa em pacientes portadores de Doença de Crohn em fases diferentes do tratamento (indução e manutenção).

Objetivos secundários

- Analisar o papel da vitamina D na resposta laboratorial, por biomarcadores, ao tratamento imunobiológico com terapia anti-TNF α em pacientes portadores de Doença de Crohn.

JUSTIFICATIVA

As DII são doenças inflamatórias crônicas que acometem especialmente o trato gastrointestinal, além de suas manifestações extra-intestinais, com prejuízo significativo na qualidade de vida dos seus portadores. (CARTER, 2004) Neste contexto, destaca-se mais a DC em virtude do seu acometimento anatômico ser mais amplo. Além disto, apresenta-se com fenótipos variados, sendo geralmente descoberta em grau de inflamação moderado a grave. Pode progredir com complicações sérias como fístulas, estenoses e abscessos muitas vezes necessitando de procedimentos cirúrgicos. (PEYRIN-BIROULET et al., 2017) Apesar da fisiopatologia desta doença ainda não ser amplamente compreendida, sabe-se do importante papel genético e ambiental na ativação em larga escala do sistema imunológico desencadeando um processo inflamatório ininterrupto. (COSNES et al., 2011)

Por serem doenças incuráveis, a terapia farmacológica é o padrão ouro para adequado controle dos surtos de atividade e indução de remissão dos portadores de DII. Todavia, devido ao limitado conhecimento de sua etiologia e fisiopatologia, a literatura encontra-se em busca de novas opções terapêuticas complementares que proporcionem maior eficácia do tratamento e melhor qualidade de vida dos pacientes.

É bem estabelecido na literatura o papel da VD no metabolismo ósseo. Todavia, existe a possibilidade de uma possível ação da vitamina D no sistema imunológico, desde o seu potencial anti-inflamatório e anti-proliferativo, bem como efeitos na diferenciação e apoptose celular. (HEWISON, 2012) A forma ativa da vitamina D 1,25 di-hidroxivitamina D3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) – é capaz de modular a resposta imune inata e adaptativa. (GUILLOT et al., 2010)

Estudos recentes in vitro, evidenciaram que pacientes portadores de DC em uso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumentaram a produção da interleucina anti-inflamatória IL-10 e reduziram a produção de TNF, podendo favorecer o melhor controle da doença. (STIO et al., 2005; ZHANG et al., 2012) Além disso, o uso da terapia imunobiológica anti-TNF α – infliximabe – poderia agir sinergicamente com a VD para redução de citocinas pró inflamatórias. (BARTELS et al., 2007)

A partir dos dados já presentes na literatura, observa-se uma busca expressiva por meios de aprimorar o tratamento medicamentoso dos portadores de DC, porém não é possível estabelecer fatores preditores de boa resposta clínica a terapias já previamente estabelecidas. Portanto, buscar o real papel da VD na resposta ao tratamento com medicamentos anti-TNF α nos pacientes com DC é importante visando aprimorar a qualidade de vida desta população, com bom controle de fenótipos mais agressivos e menor taxa de complicações.

REVISÃO DE LITERATURA

As doenças inflamatórias intestinais são doenças crônicas e incuráveis com impacto significativo na qualidade de vida dos seus portadores. Dentre elas, a DC caracteriza-se por poder acometer o trato gastrointestinal da boca ao ânus e além de apresentar manifestações extra intestinais. Com a fisiopatologia ainda incerta, avanços e estratégias terapêuticas vêm sendo potencialmente desenvolvidos para melhor abordagem destes pacientes. A terapia imunobiológica com anti-TNF α apesar de apresentar taxas boas de resposta, infelizmente ainda se observa alto índice de recorrência. O papel anti-inflamatório e imunomodulador da vitamina D, portanto, é estudado como um potencializador do efeito terapêutico do anti-TNF α alfa na DC. Fatos estes evidenciados na revisão de literatura que segue a diante.

A DOENÇA DE CROHN

A DC é uma inflamação crônica do trato gastrointestinal que se caracteriza por períodos de atividade e remissão. Pode acometer todos os segmentos do trato gastrointestinal, porém comumente envolve as regiões de íleo terminal e colon. (TORRES et al., 2017) Sua distribuição entre o sexo feminino e masculino é similar com maior incidência em adultos entre a segunda e quarta décadas de vida. (MOLODECKY et al., 2012) A prevalência e incidência desta patologia é maior em países desenvolvidos, com prevalência estimada maior na Europa (322 a cada 100.000 habitantes), seguida pelo Canadá (319 em 100.000 habitantes) e Estados Unidos da América (214 em 100.000 habitantes). (MOLODECKY et al., 2012; TORRES et al., 2017) No Brasil, pela escassez de trabalhos envolvendo a epidemiologia das DII, não se sabe precisamente a incidência e prevalência nacional

da DC. Todavia, observa-se que a incidência vem aumentando em paralelo com o desenvolvimento do país e de meios diagnósticos. (QUARESMA; KAPLAN; KOTZE, 2019) Estudos entre 1986 e 2015, em regiões brasileiras específicas, mostraram uma prevalência variável entre 5.65 e 24.3 no estado de São Paulo, sendo superior a taxas encontradas em estados com menor potencial de desenvolvimento. (GASPARINI; SASSAKI; SAAD-HOSSNE, 2018; QUARESMA; KAPLAN; KOTZE, 2019; VICTORIA; SASSAK; NUNES, 2009)

A fisiopatologia envolvida é multifatorial e encontra-se resumida na Tabela 01. Dentre estes fatores, o sistema imunológico apresenta um papel fundamental, com predomínio de células de defesa como as células dendríticas, macrófagos e linfócitos T helper (Th) 1 e Th1 produtores de citocinas pró inflamatórias, além de linfócitos T reguladores com falha no seu próprio funcionamento. Isto resulta em um aumento de citocinas pró inflamatórias, como por exemplo as interleucinas 12, 23, 17, bem como o interferon gama e o TNF, desencadeando uma reação cíclica e em cadeia de um processo inflamatório. (TORRES et al., 2017; VEAUTHIER; HORNECKER, 2018)

De acordo com a localização, fenótipo e extensão da doença as manifestações clínicas podem se apresentar de diferentes formas. As mais comuns incluem dor abdominal tipo cólica, em quadrante inferior esquerdo, urgência evacuatória, puxo e tenesmo, alteração de hábito intestinal com episódios de diarreia muco sanguinolenta crônica e perda de peso. (QUARESMA; KAPLAN; KOTZE, 2019; TORRES et al., 2017; VEAUTHIER; HORNECKER, 2018) Aproximadamente um terço dos pacientes podem apresentar acometimento da doença perianal. (EGLINTON et al., 2012) Pelo caráter autoimune e sistêmico das DII, muitos pacientes podem se apresentar com alterações extra intestinais isoladamente ou concomitante com sintomas digestivos logo no início do quadro clínico. Dentre os principais sistemas envolvidos, destacam-se o acometimento articular, cutâneo e oftalmológico. (TORRES et al., 2017)

O diagnóstico da DC baseia-se em um conjunto de critérios clínicos, laboratoriais (proteína C reativa – PCR; calprotectina fecal - CF), endoscópicos, histológicos e/ou radiológicos. Achados endoscópicos de lesões ulceradas longitudinais e profundas, de padrão aftoides, com edema e eritema, em regiões segmentadas são típicos dos portadores de DC, sugestivo de “aspecto de pedra em calçamento”. (ANNESE et al., 2013; TORRES et al., 2017; VEAUTHIER;

HORNECKER, 2018) A nível histológico, achados clássicos incluem infiltrado inflamatório transmural crônico, focal e descontínuo associado a granulomas epitelióides (15-70% dos casos). (MAGRO et al., 2013) Em adição a colonoscopia com biópsias, em pacientes com alta suspeita de DC bem como para estadiamento da doença (estenoses e fístulas), indica-se a realização de métodos diagnósticos por imagem para avaliação complementar do intestino delgado, como possível área de acometimento pela DC, em especial íleo distal. Dentre estes, a cápsula endoscópica, a enterografia por ressonância magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC) e o ultrassom (USG) intestinal são ferramentas importantes. (ORDÁS et al., 2014; PANES et al., 2013; TORRES et al., 2017) Ressalta a preferência por métodos com menos exposição à radiação, como a RNM e o USG, onde o último está em crescendo estudo pela fácil acessibilidade na prática clínica, porém com dependência maior para o profissional realizador do exame. (PARIENTE et al., 2015) Biomarcadores são importantes especialmente para o monitoramento da doença, apesar de nem todos eles, bem como a endoscopia, estarem em total acordo com a sintomatologia clínica dos pacientes. Níveis de CF em amostra de fezes são de fundamental valia para suspeita diagnóstica e avaliação de resposta terapêutica. No perfil laboratorial, a investigação de possíveis complicações hematológicas e deficiências de micronutrientes, como a vitamina D devem fazer parte do acompanhamento destes pacientes. (TORRES et al., 2017; VEAUTHIER; HORNECKER, 2018)

Recomenda-se após o diagnóstico, bem como durante o monitoramento do tratamento da doença a utilização de critérios clínicos e endoscópicos na abordagem prática dos pacientes. Dentre estes, podemos destacar como critério endoscópico o Escore endoscópico simplificado para doença de Crohn (SES-CD), enquanto para critérios clínicos pode-se lançar mão de opções como o Escore de Harvey-Bradshaw (HBI) e índice de atividade da doença de Crohn (CDAI), conforme anexos neste manuscrito. (ANNESE et al., 2013; TORRES et al., 2017; VEAUTHIER; HORNECKER, 2018)

O principal objetivo terapêutico consiste na remissão clínica e endoscópica da doença, conhecido como remissão profunda. (CUSHING; HIGGINS, 2021; LICHTENSTEIN et al., 2018) Novas drogas potentes e direcionadas para mecanismos fisiopatológicos específicos da DC vêm ganhando notoriedade na prática clínica. A

terapia medicamentosa é especialmente voltada para o controle da inflamação, tendo o sistema imunológico como alvo primário. Apresenta-se em duas fases: Indução (até a 14^a semana do tratamento) e manutenção (a partir da 14^a semana do tratamento). (CUSHING; HIGGINS, 2021; TORRES et al., 2017) Durante a fase aguda de atividade da doença os corticoesteroides são utilizados como primeira linha para auxílio no manejo clínico. Em contrapartida, tendo em vista o caráter crônico e incurável, a terapia de manutenção deve ser prontamente instaurada, para evitar o uso prolongado de corticoesteroides. Esta engloba medicamentos de classes como os imunossupressores (azatioprina, sulfasalazina, metotrexato) e recentemente a terapia imunobiológica (anti-TNF α , anti interleucinas 12 e 23 e anti integrinas). (CUSHING; HIGGINS, 2021; TORRES et al., 2017; VEAUTHIER; HORNECKER, 2018)

Os imunomoduladores, como a azatioprina (AZA) e o metotrexato (MTX), apesar de serem opções terapêuticas boas de manutenção, são menos eficazes do que a terapia biológica ou a terapia biológica usada em concomitância com estas medicações. (COLOMBEL et al., 2010; FEAGAN et al., 1995, 2000) O estudo SONIC comparou a eficácia da azatioprina isolada com a combinada a terapia anti-TNF α em 508 pacientes com DC moderada a grave, e mostrou que sem uso de corticoterapia na semana 26, 30% atingiram a remissão clínica somente com AZA, contra 44% dos usuários de anti-TNF α e 56% dos que usaram a terapia combinada ($p < 0.001$). Além disto, foi observado que o grupo submetido apenas ao anti-TNF α em monoterapia apresentou maiores taxas de anticorpos antidroga quando comparado ao grupo em combo terapia (Anti-TNF α e AZA). (COLOMBEL et al., 2010) Tendo isto em vista, a terapia de manutenção para pacientes com DC moderada a grave, inclina-se logo ao diagnóstico da doença para o uso da terapia imunobiológica, atendendo-se a maior eficácia e menor imunogenicidade dos anti-TNF α quando em conjunto com imunomoduladores. (CUSHING; HIGGINS, 2021)

Os medicamentos anti-TNF α são amplamente utilizados para a o tratamento de manutenção dos pacientes com DC. Destacam-se nesta classe o certolizumabe, adalimumabe e o infliximabe. Medicações utilizadas por via endovenosa ou subcutânea com o início de sua ação logo nas primeiras duas semanas de uso. (LICHTENSTEIN et al., 2018) Os medicamentos anti-TNF α são anticorpos monoclonais direcionados a neutralizar e reduzir os níveis da citocina inflamatória

TNF, a qual encontra-se em níveis elevados nos portadores de DC. Podem ser usados em monoterapia, porém estudos recentes reforçam a maior eficácia e durabilidade de ação destas medicações, em especial o infliximabe, quando usado em associação com medicações imunomoduladoras, com menor risco de desenvolvimento de anticorpos anti-droga e, conseqüentemente, maior efetividade. Na DC moderada a grave, considera-se, inclusive, a abordagem “TOP-DOWN” para início do manejo clínico de manutenção destes pacientes. (Figura 1) Nesta abordagem, o uso de medicamentos imunobiológicos deve ser prontamente instalado, com menores taxas de abordagem cirúrgicas e internamentos hospitalares quando comparado a terapia tradicional (“step-up”). (PEYRIN-BIROULET et al., 2013; SANDS et al., 2004)

Dentre a classe anti-TNF α , o infliximabe é a droga que demonstrou maior eficácia no tratamento de doença perianal. (38) Além dele, o estudo CHARM que avaliou a resposta ao adalimumabe comparado ao placebo, demonstrou em desfechos secundários também uma maior taxa de remissão em fístula perianal quando comparado ao placebo. (COLOMBEL et al., 2009)

Além destas três medicações, o medicamento biossimilar – produto biológico altamente similar ao produto de referência - foi recentemente implementado na prática clínica, sendo este aceito para o tratamento da DII desde 2013 na Europa, 2015 no Brasil e 2016 nos Estados Unidos da América referente a molécula de infliximabe. (ROGÉRIO SAAD-HOSSNE; CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY, 2019; TORRES et al., 2017) O principal objetivo é a utilização de medicamentos de menor custo, eficácia e segurança semelhantes a droga original e ampla acessibilidade pela comunidade de portadores de DII.

A terapia anti-TNF α apresenta boa aceitação na prática clínica, porém é certo o seu maior risco de desenvolvimento de infecções oportunistas, linfoma e melanoma. (BEAUGERIE; ITZKOWITZ, 2015; FORD; PEYRIN-BIROULET, 2013) Por esta razão, é essencial a realização de uma busca ativa por infecções latentes (tuberculose e hepatites) antes do início da administração destas medicações. Além disto, o monitoramento do seu uso deve ser realizado com a solicitação de sorologias, bem como, níveis séricos da droga e de anticorpos antidroga para se identificar não apenas eventos adversos e infecções oportunistas, mas também a perda de resposta

precoce antes que o paciente se apresente em fase de atividade moderada a grave com necessidade de intervenção cirúrgica ou internamento hospitalar.

Em especial devido ao potencial desenvolvimento de imunogenicidade às medicações anti-TNF α , vêm se estudando além de novas medicações com outros alvos em específico, formas de potencializar a eficácia e a durabilidade da resposta ao tratamento clínico com essa classe de medicamentos. A associação com as tiopurinas – imunomoduladores – como a AZA, como mencionado, demonstrou taxas boas de resposta quanto ao desenvolvimento de anticorpos contra a terapia Anti-TNF α , porém com ação limitada com o passar do tempo e aumento significativo do risco de linfoma e eventos adversos hematológicos. Neste contexto, o recente aprofundamento na ação anti-inflamatória da VD instigou a possível associação de níveis suficientes desta vitamina com maiores índices de resposta e remissão clínica nos portadores de DII.

A VITAMINA D

Existem duas formas principais de VD: Vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalciferol). A primeira é sintetizada a partir do ergosterol e pode ser encontrada em leveduras e plantas. Já a VD-3 é produzida de maneira endógena a partir do 7-deidrocolesterol resultante da exposição cutânea ao sol, bem como de alimentos como peixes. (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020) Assim que adentra ao organismo humano, a VD é metabolizada pela D-25 hidroxilase (CYP2R1) no fígado em 25-hidroxivitamina D (25-OH-VD) – forma na qual é estocada - a qual é posteriormente metabolizada pela enzima 1-alfa hidroxilase (CYP27B1) em sua forma ativa a 1,25-(OH) $_2$ -VD, em especial nos rins (Figura 2). (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; CHAROENNGAM; SHIRVANI; HOLICK, 2019; HOLICK, 2007) Todavia, além do sistema urinário, outros órgãos e tecidos também apresentam atividade da CYP27B1, como por exemplo, as paratireoides, micróglia, cólon, macrófagos, linfócitos e queratinócitos. Uma vez em sua forma ativa, a 1,25-(OH) $_2$ -VD exerce suas principais funções principalmente pela sua ligação aos receptores celulares específicos de VD – VDR – a nível nuclear. (HAUSSLER et al., 1997; PRIETL et al., 2013)

Já é muito bem estabelecido o papel da VD no sistema esquelético, especialmente pelo controle da homeostase do cálcio e fosfato. A absorção intestinal e reabsorção renal destes íons, estimulada pela VD, promove a mineralização óssea por meio da formação de uma matriz de colágeno adequada. (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; PRIETL et al., 2013) Ação essa intimamente associada ao efeito endócrino da VD, que envolve a ação concomitante do hormônio da paratireoide (PTH) e o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) para manter os níveis de cálcio, fósforo e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em equilíbrio. A $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ age por feedback negativo reduzindo os níveis de PTH e, conseqüentemente, reduz a reabsorção óssea e aumenta a excreção urinária de cálcio. Enquanto o FGF23 produzido pelos osteócitos promovem uma maior excreção renal de fosfato. (BERGWITZ; JÜPPNER, 2010; CHAROENNGAM et al., 2019; CHAROENNGAM; SHIRVANI; HOLICK, 2019) Além disto, a $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ apresenta ação óssea direta, induzindo a expressão da proteína osteocalcina pelos osteoblastos, a qual é a proteína da matriz óssea não colagenosa e por meio de ativação de receptores do fator nuclear dependente de Kappa-B (RANK) com aumento da reabsorção óssea. (BERGWITZ; JÜPPNER, 2010; CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; CHAROENNGAM; SHIRVANI; HOLICK, 2019)

A VD por sua vez, entretanto, não apresenta ação apenas na mineralização óssea. A ativação do VDR também regula o sistema imune inato e adaptativo. A resposta imune inata é regulada por meio da ativação dos VDR com emissão de sinais em resposta a, por exemplo, processos infecciosos. Estes sinais regulam a atividade de alvos específicos, incluindo o domínio de oligomerização de nucleotídeos da proteína 2 (NOD2), o cofator do receptor toll-like (TLR) e o cluster de diferenciação 14 (CD14). (WANG et al., 2010) A ativação de macrófagos e monócitos, induzidas pelo TLR em resposta a citocinas inflamatórias, aumenta consideravelmente a expressão da CYP27B1 com conseqüente aumento da forma ativa da VD. Assim, a $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ promove maior atividade antimicrobiana por essas células imunológicas com aumento da produção endógena na catelicidina IL-37. Esta age especificamente na membrana de bactérias e fungos, além de agir nos envelopes proteicos de agentes virais. Além disto, estudos sugerem que a VD apresenta um papel importante em manter a integridade da barreira do trato gastrointestinal, proporcionando melhor controle da permeabilidade e reduzindo o risco de translocação bacteriana, o que resulta em

maior homeostase da microbiota intestinal e menores taxas de desordens inflamatórias. (HE et al., 2018; KHAN; WANG, 2020; LEE et al., 2019; WANG et al., 2010)

Além disso, a forma ativa da VD modula a diferenciação e função das células imunológicas substituindo um estado pró inflamatório para um estado de maior tolerância imunológica (tolerogênico). (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; JOHNSON; THACHER, 2023) A $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ suprime a proliferação de linfócitos T e modula a produção e diferenciação de citocinas. Por exemplo, ela estimula a troca de linfócitos Th1 e Th17 para o padrão de resposta imune Th2. Com isso, ocorre redução de citocinas pró inflamatórias como IL-2, IL-17, IL-21, IFN gama e TNF alfa e maior expressão de citocinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Pela sua atividade na modulação de células apresentadoras de antígenos, a VD ativa intensifica a sua supressão do estado pró inflamatório e pode ser um dos mecanismos pelo qual age na proteção contra doenças autoimunes. (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; JOHNSON; THACHER, 2023; LEVINE; MIZUSHIMA; VIRGIN, 2011)

Os principais biomarcadores aceitos da VD são, portanto, a $25(\text{OH})\text{D}$ e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sendo a $25(\text{OH})\text{D}$ mais comumente dosada e representativa de reserva a sua forma não ativa. (HOLICK et al., 2011; ROSS et al., 2011) Todavia, valores ótimos ainda são controversos, principalmente por divergências na forma de dosagem laboratorial. O consenso recentemente publicado pela Sociedade de Endocrinologia em 2024 determina um nível sérico de VD mínimo de 20 ng/mL com a metodologia padrão ouro para aferição a espectrometria de massa com cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Apesar deste valor pré determinado, o consenso reforça que níveis séricos de VD adequados devem ser individualizados baseado nas características do paciente a ser avaliado, doenças de base e o motivo da medida. (GIUSTINA et al., 2024) Isto porque os níveis séricos de VD na população saudável varia em decorrência de diferentes fatores, dentre eles a exposição solar, idade, sexo, índice de massa corpórea, etnia, atividade física e ingesta alimentar. (GIUSTINA et al., 2024) O rastreio geral das concentrações séricas de VD na população geral não é recomendado e as medidas devem ser realizadas apenas nos indivíduos com fatores de risco para deficiência de VD com adequada avaliação médica ou ainda aos que estão sendo avaliados para distúrbios do metabolismo ósseo (Tabela 2). (FELCHER

et al., 2017; GONZALEZ-CHICA; STOCKS, 2019; KENNEL; DRAKE; HURLEY, 2010; PILZ et al., 2019)

Nos grupos de pacientes com fatores de risco que apresentarem deficiência de VD, é prudente que se otimize os níveis séricos desta vitamina para se atingir a concentração de 25(OH)D mínima de 20 ng/mL, conforme recomendado pela Academia Nacional de Medicina dos Estados Unidos (US), por representar cerca de 97.5% do valor encontrado em indivíduos saudáveis. (Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2011; JOHNSON; THACHER, 2023) A reposição de VD é realizada por via oral ou parenteral com dosagens expressas em micrograma ou unidades internacionais (UI), na qual 10 ug corresponde a 400 UI. (GIUSTINA et al., 2024) De maneira geral, não se tem um padrão definido para regimes de suplementação de VD (dosagem, tempo e via de administração). Ainda que com opiniões divergentes na literatura, a Academia Nacional de Medicina do US defende uma dosagem diária entre 400-800 UI, não devendo-se ultrapassar 4000 UI. (Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2011; GIUSTINA et al., 2024) Esta falta de consenso para suplementação muito se deve a diferentes técnicas de dosagem da VD sérica, dos tipos de VD dosados, bem como das variadas condições associadas a deficiência da VD. Por essa razão, a Sociedade de Endocrinologia reforça que a correta suplementação de VD deve ser individualizada conforme idade, subgrupo de paciente, índice de massa corporal, exposição solar e raça. (GIUSTINA et al., 2024) Apesar de estudos demonstrarem maior eficácia em atingir e sustentar doses suficientes de VD com suplementação diária, o uso da VD em esquemas semanais e mensais, especialmente visando maior adesão ao tratamento também são propostas possíveis. (BOUILLON, 2017; FASSIO et al., 2020; GIUSTINA et al., 2024; JOHNSON; THACHER, 2023; WYLLON et al., 2017) No quesito administração, a formulação via oral é a mais amplamente utilizada e segura. Por ser vitamina lipossolúvel, a VD é absorvida em miscelânea com os sais biliares no intestino delgado, em uma proporção estimada em 80%. (SILVA; FURLANETTO, 2018) A ingestão com alimentos com gordura tende a aumentar a absorção intestinal da VD, enquanto distúrbios de absorção intestinal podem resultar em menor eficácia na reposição vitamínica. Nos casos de impossibilidade de ingestão via oral ou menores taxas de absorção intestinal (doenças inflamatórias intestinais, pancreatite crônica, doença

celfaca, cirurgia bariátrica), a administração via intramuscular pode ser ofertada. (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015; GIUSTINA et al., 2023a; REBOUL, 2015; SILVA; FURLANETTO, 2018)

A DOENÇA DE CROHN E A VITAMINA D

Tendo em vista o potencial efeito imunomodulador da VD e a importância do trato gastrointestinal na sua adequada absorção e suficiência, metanálises recentes englobando 64 (SADEGHIAN et al., 2016) e 55 (LI et al., 2019) estudos observacionais demonstraram que a deficiência de VD em pacientes com DII é comum e se correlaciona inversamente com a gravidade da DC.

Níveis deficientes de VD são evidenciados entre 18-70% dos portadores de DC, independentemente da idade. (LESLIE et al., 2008; MCCARTHY et al., 2005; SENTONGO et al., 2002) Essa margem amplia-se devido a real prevalência dessa deficiência depender de variados fatores, como por exemplo, desenho do estudo clínico, regiões geográficas, época do ano da realização do estudo, bem como do tipo e meio de dosagem laboratorial da VD. (NIC SUIBHNE et al., 2012) O que é certo, entretanto, é que o processo inflamatório transmural a nível da mucosa do trato gastrointestinal e, muitas vezes, os próprios procedimentos cirúrgicos decorrentes da DC com fenótipos fistulizante e estenosantes, resultam em menores taxas de absorção da VD e, conseqüentemente, maiores incidências de VD em níveis deficientes nesta população.

Estabelecida essa correlação e sabendo-se do papel imunomodulador e anti-inflamatório da VD, estudos recentes – em sua maioria observacionais – buscaram estabelecer o impacto de níveis insuficientes de VD no curso natural da DC, risco de complicações e na resposta ao tratamento clínico. Uma metanálise incluindo 27 estudos não intervencionistas sugeriu que a VD seria um possível biomarcador da atividade da doença e preditor de desfechos clínicos mais graves. (GUBATAN et al., 2019) Fato corroborado por estudos clínicos que demonstraram que a suplementação adequada da VD se correlacionou positivamente com a melhora de marcadores bioquímicos da atividade da DC. (GUZMAN-PRADO et al., 2020) Níveis de VD inferiores a 25 ng/mL apresentaram uma área sob a curva (AUC) de 0.79 a 0.81 em sua capacidade de identificar atividade da doença endoscópica e histológica.

(VALVANO et al., 2021) Além disto, foi demonstrado um menor risco de internamento e recorrência pós operatória da DC nos pacientes com níveis séricos de VD superiores a 30 ng/mL (OR 0.22, 95% CI 0.07-0.66, p=0.006). (YAMADA et al., 2021) Ananthkrishnan e seus colaboradores (et al) mostraram um maior risco de cirurgia relacionada a DII nos pacientes com níveis baixos de VD. Em adição, os pacientes que tiveram valores de VD normalizados após suplementação, tiveram menores chances de serem submetidos a procedimentos cirúrgicos quando comparados ao que permaneceram com níveis insuficientes. (ANANTHAKRISHNAN et al., 2013)

Em contrapartida, Hassan et al não demonstraram associação entre níveis séricos de VD e atividade da DII. (HASSAN et al., 2013) Além disto, outros estudos corroboram com este achado, mostrando inclusive que houve maior prevalência de níveis insuficientes de VD nos portadores de DC com doença em remissão clínica. (NIC SUIBHNE et al., 2012) Abreu et al também evidenciou uma associação positiva entre a atividade da doença e os níveis de 25(OH)D em pacientes com DC em uso de corticoterapia. (ABREU, 2004) Como visto, a relação entre a VD e as doenças inflamatórias intestinais ainda é controversa na literatura, especialmente referente ao impacto da VD na resposta ao tratamento dos pacientes com DC. Estudo observacional e retrospectivo demonstrou uma perda de resposta precoce a terapia imunobiológica com anti-TNF α nos pacientes que apresentavam níveis de VD insuficientes no início do tratamento. (ZATOR et al., 2014b) Ainda, um ensaio clínico avaliando o papel da suplementação de VD na dose de 1200 UI ao dia em pacientes com DC em remissão foi superior ao placebo em manter níveis ótimos de VD e reduziu chance de recorrência (13% vs 29%, respectivamente; p = 0.06) durante 1 ano. (JØRGENSEN et al., 2010) Neste contexto, estudos de associação entre níveis séricos de VD e a resposta ao tratamento com imunobiológico da classe anti-TNF α demonstraram de maneira geral a VD como boa preditora da resposta clínica e endoscópica quando em níveis suficientes na vigência do tratamento. (MECHIE et al., 2020; SANTOS-ANTUNES et al., 2016; VALVANO et al., 2021; WINTER et al., 2017; XIA et al., 2021; ZATOR et al., 2014b) Entretanto, achados descritos em estudos intervencionistas apresentam divergências no impacto da suplementação da VD na resposta clínica dos pacientes com DC, a depender de dose suplementada, tempo de

suplementação, bem como fase do tratamento em que o paciente se encontra (indução ou manutenção).

Diante do exposto nesta revisão de literatura, é entendido que a VD desempenha, além da sua ação no metabolismo ósseo, um papel importante na modulação do sistema imunológico – resposta imune inata e adaptativa – com aumento da tolerância e redução do estado pró inflamatório e ainda um controle sobre a integridade da membrana intestinal com controle da homeostase da microbiota do trato digestivo. Porém, ainda é divergente na literatura baseada em evidências – estudos clínicos observacionais e intervencionistas – o impacto da VD na atividade clínica e especialmente na efetividade do tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como a DC. Pela potencial ação desta importante vitamina na redução de citocinas inflamatórias como o TNF-alfa, associado a necessidade crescente de substâncias potencializadoras de resposta terapêutica nos pacientes com DC moderada a grave, encontramos a importância de se entender o impacto da VD na resposta clínica dos pacientes com DC em uso de terapia imunobiológica da classe anti-TNF α . Desta forma, essa dissertação realizou uma revisão sistemática e metanálise no intuito de se entender a implicação na prática clínica da VD na DC moderada a grave, visando melhor abordagem e sucesso terapêutico nos pacientes.

Quadro 1. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Crohn.

MECANISMO	COMENTÁRIOS
Genética	<ul style="list-style-type: none"> • Cerca de 12% dos portadores de DC tem história familiar positiva. (MOLLER et al., 2015) • População Afro-americana e Asiática menor incidência. (HUANG et al., 2015) • Estudos de genoma evidenciaram pelo menos 37 alelos associados ao desenvolvimento de DC. Além da identificação de possíveis genes ligados a imunidade inata e detecção de bactérias. (JOSTINS et al., 2012; LIU et al., 2015) • Homozigose para o gene NOD2 associado ao aumento do risco de DC em 20 a 40 vezes. (ANANTHAKRISHNAN, 2015)
Fatores ambientais	<p>FATORES DE RISCO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabagismo aumenta em duas vezes o risco para DC (OR 1.76. 95% CI 1.40-2.22). (MAHID et al., 2006) • Exposição a antibióticoterapia na infância (OR 1.74; 95% CI 1.35-2.23). (UNGARO et al., 2014) • Uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais. (ANANTHAKRISHNAN, 2012) • Dieta pobre em fibras e rica em gorduras saturadas (ANANTHAKRISHNAN et al., 2014; UNGARO et al., 2016) <p>FATORES PROTETORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apesar de não comprovados, amamentação leite materno, viver em meio rural, estatinas e maior contato com animais da infância mostraram ser possíveis fatores protetivos no desenvolvimento das DII. (ANANTHAKRISHNAN, 2015)
Microbiota	<ul style="list-style-type: none"> • Acredita-se que um terço dos pacientes com DC apresentam maior prevalência de Escherichia coli invasiva, a qual está associada a maior processo inflamatório por, ao aderir a mucosa, ocasionar uma maior secreção de citocinas inflamatórias (TNF-alfa). (DARFEUILLE-MICHAUD et al., 2004; LAPAQUETTE et al., 2010) • Na DC observa-se aumento de Gammaproteobacterias e redução de Bacteroides e Firmicutes. (KOSTIC; XAVIER; GEVERS, 2014) • Apesar da disbiose intestinal estar em constante investigação, tanto bacteriana quanto viral e fúngica, o uso de probióticos e prebióticos não é recomendado para o tratamento destes pacientes. (LAPAQUETTE et al., 2010)
Sistema Imunológico	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração da permeabilidade do epitélio intestinal (alteração nos genes associados ao processo de autofagia e na junção intercelular) com potencial desencadeamento de translocação bacteriana. (LEVINE; MIZUSHIMA; VIRGIN, 2011) • Aumento do aporte de células de defesa com liberação de citocinas pro-inflamatórias (TNF alfa, interleucina 17, interleucina 23, interferon gama entre outras). (BOLTIN et al., 2013; LEVINE; MIZUSHIMA; VIRGIN, 2011) • Predomínio de linfócitos Th1 e Th17 na DC, além da presença de linfócitos T reguladores defeituosos. (BAIN; MOWAT, 2014; GEREMIA et al., 2011; HART et al., 2005)

Abreviações: DC, doença de Crohn; DII, doença inflamatória intestinal; Th, linfócitos T helper; TNF, fator de necrose tumoral.

Quadro 2. População em risco para deficiência de vitamina D de acordo com avaliação clínica adequada

Idade avançada
Baixa exposição solar – trabalhos em ambientes fechados
Raça negra
Baixos níveis de atividade física
Doenças Crônicas ou debilitantes
- Diabetes melitus
- Doença Renal Crônica
- Doenças disabsortivas gastrointestinais (Doenças Inflamatórias Intestinais)
- Desordens da paratireoide
- Doenças hepáticas
Obesidade com maior circunferência abdominal
Medicações que aumentam catabolismo da VD
- Fenobarbital - Carbamazepina - Dexametasona - Rifampicina - Nifedipina - Espironolactona - Ritonavir

Abreviações: VD, vitamina D. Tabela adaptada do Consenso atual de Vitamina D publicado em 2024 pela Sociedade de Endocrinologia (GIUSTINA et al., 2024)

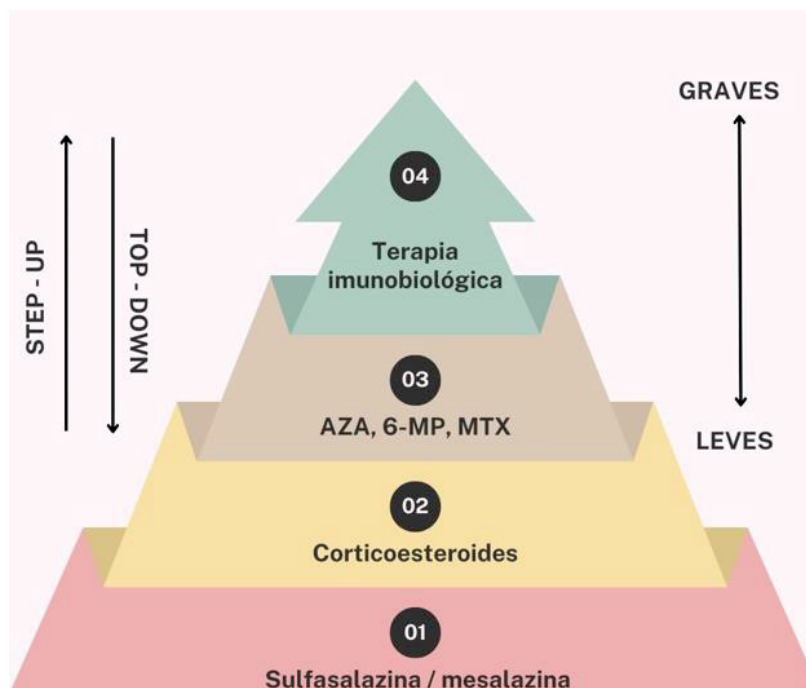


Figura 1. Fluxograma referente as terapias disponíveis para o tratamento da Doença de Crohn, representadas por uma pirâmide. Em sentido da base ao topo da pirâmide, segue-se a terapia STEP-UP e no sentido inverso o esquema TOP-DOWN. Os andares da pirâmide seguem a disposição de números, conforme a seguir: número 01 - os imunomoduladores (sulfasalazina e mesalazina); número 02 – corticoesteroides; número 03 – imunossuppressores (azatioprina, 6 mercaptopurina e metotrexato); número 04 – terapias imunobiológicas. A escolha do esquema terapêutico (TOP-DOWN ou STEP-UP) é realizada conforme a gravidade da doença, sendo a escolha mais direcionada ao topo da pirâmide quanto maior a gravidade da doença. Abreviações: AZA, azatioprina; 6-MP, 6-mercaptopurina; MTX, metotrexato).

Adaptado do capítulo de abordagens terapêuticas da Doença de Crohn do livro Guia da Sociedade Brasileira e Grupo de Estudos de Doença Inflamatória Intestinal – GEDIIB, 2019.

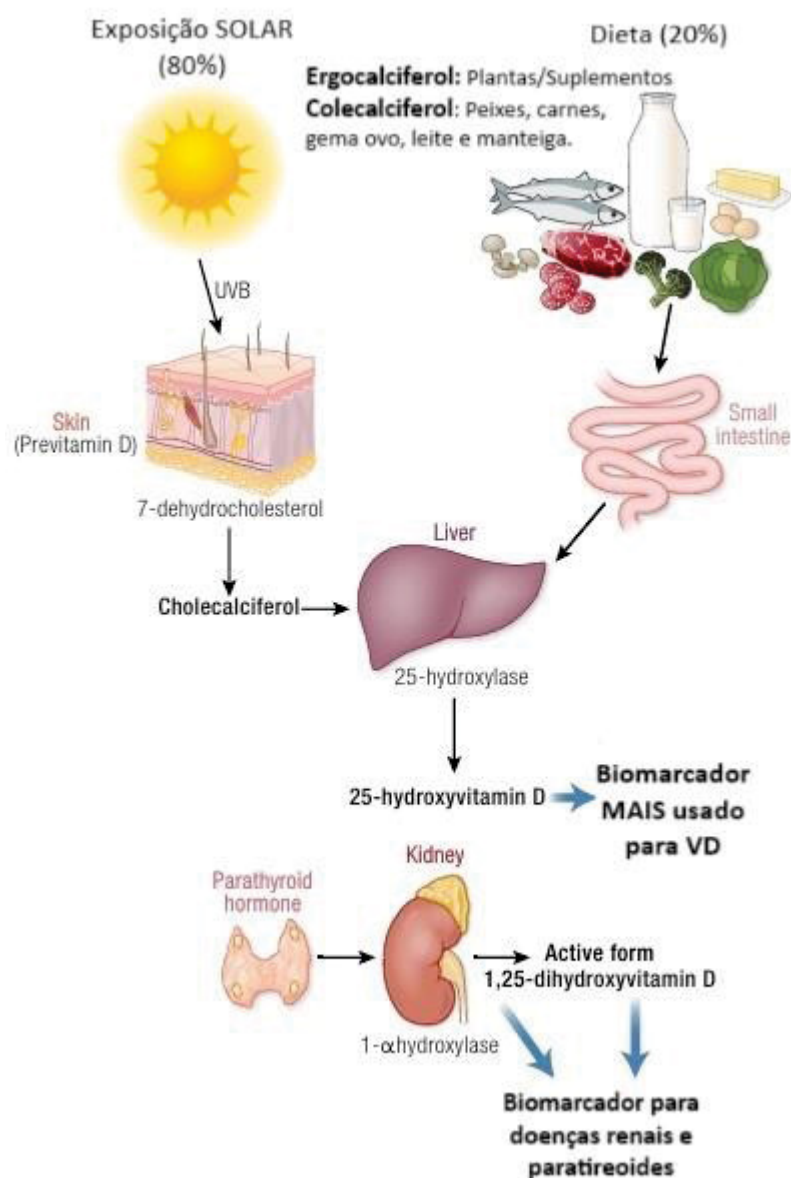


Figura 2. Gráfico com as principais fontes de vitamina D (VD), bem como seu metabolismo no organismo humano e seus marcadores séricos mais utilizados. Dentre as fontes principais de VD, encontra-se a exposição solar (80%) e alimentos (20%). As principais formas de VD são encontradas em plantas e suplementos (ergocalciferol) e peixe, carnes, gema de ovo, leite, manteiga (colecalciferol). Ao ser absorvido e em forma de colecalciferol, o fígado pela enzima 25 hidroxilase – 25(OH)D - transforma o substrato em 25 hidroxí vitamina D, a qual encontra-se inativa. O sistema renal por ação da enzima 1 alfa hidroxilase é responsável pela formação da VD em sua forma ativa de 1,25 dihidroxívitamina D – 1,25(OH)₂D₃. Biomarcadores da VD são a 25(OH)D e 1,25(OH)₂D₃. Abreviações: VD, vitamina D. Adaptado do Consenso de Vitamina D publicado na Endocrine Reviews, 2024.

MATERIAL E MÉTODOS

PROTOCOLO DO ESTUDO

Essa dissertação configura-se em uma revisão sistemática e metanálise realizada conforme protocolo designado para tal, o qual prevê: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) resultados; (6) redação para publicação dos resultados. Todos estes passos serão mais bem descritos a seguir. (*“Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation”*, 2016)

Elaboração da pergunta

Este estudo foi realizado baseado no acrônimo PICO: população; intervenção (ou exposição); comparação; e desfecho (O, *outcome*, do inglês).

P = Portadores de Doença de Crohn em uso de terapia biológica anti-TNF α

I = Vitamina D

C = Sem vitamina D

O = Avaliar a presença de resposta (clínica, endoscópica e/ou laboratorial) ao tratamento com Anti-TNF α .

Atendendo estes critérios, a pergunta do estudo desta revisão foi guiada pela questão: Qual o impacto da VD na resposta ao tratamento com Anti-TNF α em pacientes portadores de Doença de Crohn?

Busca na literatura

Após a formulação da pergunta da pesquisa, foi realizada uma busca ativa na base de registros PROSPERO (Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas), bem como nas bases de dados indexadas, sem que nenhum estudo de revisão sistemática e metanálise neste tema fosse encontrado. Portanto, foi realizado o registro deste protocolo de pesquisa na plataforma PROSPERO, o qual foi aceito e registrado sob o número CRD42023403188.

Em seguida, foi realizada uma busca ativa do tema nas bases de dados da literatura. Neste contexto, a seleção das bases de dados foi considerada pela cobertura na área de Ciências da Saúde, disponibilizada através do Portal de Periódicos da Capes e do Portal do Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

As bases de dados selecionadas foram: Pubmed, Cadastro Central Cochrane de Ensaio Controlados (CENTRAL) na Biblioteca *Cochrane*, Embase (Ovid), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), *Web of Science* e Portal Regional da BVS (*Medline Complete* (EbscoHost), LILACS (BIREME), IBECs, BRISA/RedTESA e Secretaria Estadual de Saúde de SP). Além destas, foi realizada a busca na literatura cinzenta, incluindo a busca manual na bibliografia dos artigos selecionados para complementar a pesquisa.

Os descritores e termos utilizados nesta revisão foram: "25 OH vitamin d" OR "25 hydroxi vitamin d" OR calcidiol OR "vitamin d" OR cholecalciferol OR calcitriol **AND** "anti tnf" OR "anti tumor necrosis factor" OR Adalimumab OR Infliximab **AND** "crohn disease" OR enterocolitis OR "inflammatory bowel disease". Nesta busca, foram selecionados os artigos por filtro de ano de publicação (a partir de 2000), sem restrição de idioma. Última busca realizada em dezembro de 2023.

A estratégia de busca utilizada de acordo com cada base de dados foi conforme descrita abaixo, respectivamente:

PubMed: ("25 oh vitamin d"[Title] OR "25 hydroxi vitamin d"[Title] OR calcidiol[Title] OR "vitamin d"[Title] OR cholecalciferol[Title] OR calcitriol[Title]) AND ("anti tnf"[Title] OR "anti-tumor necrosis factor"[Title] OR Adalimumab[Title] OR Infliximab[Title] OR "crohn disease"[Title] OR enteritis[Title] OR enterocolitis[Title] OR "inflammatory bowel disease"[Title])

EMBASE: ('tnf alpha inhibitor'/exp OR 'tnf inhibitor'/exp OR 'anti tnf agent'/exp OR 'anti tnf alpha agent'/exp OR 'anti-tumor necrosis factor agent'/exp OR 'anti tumour necrosis factor agent'/exp OR 'tumor necrosis factor alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor inhibitors'/exp OR 'tumour necrosis factor alpha inhibitor'/exp OR 'tumour necrosis factor inhibitor'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp AND 'crohn disease'/exp OR 'crohn`s disease'/exp OR 'crohns disease'/exp OR 'crohn disease'/exp OR 'enteritis

regionalis'/exp OR 'intestinal tract, regional enteritis'/exp OR 'morbus crohn'/exp OR 'regional enteritis'/exp OR 'regional enterocolitis'/exp OR 'inflammatory bowel disease'/exp OR 'inflammatory bowel diseases'/exp) AND ('calcidiol'/exp OR 'vitamin d'/exp OR 'vitamin d' OR 'colecalciferol'/exp OR '9, 10 secocholesta 5, 7, 10 (19) trien 3 ol' OR 'activated 7 dehydrocholesterol' OR 'arachitol' OR 'baby d' OR 'bonesyl' OR 'calciol' OR 'cholecalciferol' OR 'cholecalciferols' OR 'colecalciferol' OR liquid (vitamin d3)' OR 'vi-de 3' OR 'vitamin d3' OR 'vitamin d 3').

COCHRANE: *"25 oh vitamin d" OR "25 hydroxi vitamin d" OR calcidiol OR "vitamin d" OR cholecalciferol OR calcitriol in Keyword AND "anti tnf" OR "anti-tumor necrosis factor" OR Adalimumab OR Infliximab OR "crohn disease" OR enteritis OR enterocolitis OR "inflammatory bowel disease"

CINAHL: TI ("25 oh vitamin d" OR "25 hydroxi vitamin d" OR calcidiol OR "vitamin d" OR cholecalciferol OR calcitriol) AND TI ("anti tnf" OR "anti-tumor necrosis factor" OR Adalimumab OR Infliximab OR "crohn disease" OR enteritis OR enterocolitis OR "inflammatory bowel disease")

BVS: (ti:("25 oh vitamin d")) OR (ti:("25 hydroxi vitamin d")) OR (ti:(calcidiol)) OR (ti:("vitamin d")) OR (ti:(cholecalciferol)) OR (ti:(calcitriol)) AND (ti:("anti tnf")) OR (ti:("anti-tumor necrosis factor")) OR (ti:(adalimumab)) OR (ti:(influximab)) OR (ti:("crohn disease")) OR (ti:(enteritis)) OR (ti:(enterocolitis)) OR (ti:("inflammatory bowel disease"))

Web Of Science: ("25 oh vitamin d" OR "25 hydroxi vitamin d" OR calcidiol OR "vitamin d" OR cholecalciferol OR calcitriol) (Título) and ("anti tnf" OR "anti-tumor necrosis factor" OR Adalimumab OR Infliximab OR "crohn disease" OR colitis OR enteritis OR enterocolitis OR "inflammatory bowel disease")

Seleção dos artigos

Os artigos foram selecionados e analisados de acordo com critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente pelos autores com base na pergunta desenvolvida para esta revisão sistemática.

Os critérios de inclusão para seleção foram portadores de DC: 1. Indivíduos de ambos os sexos maiores que 18 anos; 2. Em uso de terapia biológica com anti-TNF α ; 3. Suplementação e dosagem sérica de vitamina D (nmol/L ou ng/mL); 4. Ensaios

clínicos e estudos de coorte (prospectivos); 5. Avaliação de reposta clínica (Escore de Harvey-Bradshaw, índice de atividade de doença clínico - CDAI, necessidade de otimização de terapia biológica, suspensão de terapia imunobiológica por falha ao tratamento ou necessidade de cirurgia) e/ou laboratorial (PCR, calprotectina fecal) e/ou endoscópica (SES-CD); 6. Tempo de uso da terapia de Anti-TNF α - indução e manutenção (indução até 14^a semana e manutenção superior a 14^a semana após início do tratamento com anti-TNF α). Os critérios de exclusão se limitaram a pacientes menores de 18 anos; Portadores de retocolite ulcerativa e/ou doença Inflamatória intestinal indeterminada; Uso prévio de suplementação de vitamina D; Presença de comorbidades que interfiram nos níveis de vitamina D (hiperparatireoidismo, doenças disabsortivas exceto a DII, etc); estudos sem determinação de desvio padrão dos valores de média analisados (vitamina D, escore de doença e/ou laboratoriais) seja em texto redigido ou após tentativa de contato com os autores por e-mail para se obter tais dados sem sucesso.

O processo de revisão consistiu em dois níveis de triagem: revisão do título e do resumo, seguido de revisão do texto completo. Para o primeiro nível de triagem, dois investigadores (GPR e HAJ) examinaram independentemente o título e posteriormente o resumo de todas as citações recuperadas em relação a um conjunto de critérios mínimos de inclusão. Todas as duplicatas foram removidas. Todos os artigos considerados relevantes por um ou ambos os revisores foram incluídos na revisão do texto completo. Na segunda etapa, dois revisores (GPR e HAJ) avaliaram de forma independente, os textos completos dos artigos para determinar se eles atendem aos critérios de inclusão do protocolo pré estabelecido. Em caso de divergências na seleção dos estudos, o mesmo foi avaliado por um terceiro revisor independente (VZB) para definição de critério de elegibilidade em reunião de consenso para resolução de discrepâncias. Após essa seleção, os resultados foram importados para gerenciador de citações RAYYAN e agrupados em uma única biblioteca para posterior extração dos dados.

Extração de dados

Os dados numéricos e textuais foram extraídos de artigos de periódicos de textos completos que atendam aos critérios de inclusão mencionados. A partir dos dados extraídos, estes foram exportados para uma base de dados do Microsoft Office Excel versão 16.16.7. Dados relacionados ao desenho dos estudos, ano e local de publicação, características da população e desfechos avaliados foram reproduzidos em formulários tabelados. Dentre estes, os dados resumidos incluíram as seguintes informações: título e detalhes do estudo (primeiro autor, revista e ano de publicação, país, desenho do estudo), características dos participantes (número de participantes na pesquisa, tempo médio de doença, fenótipo doença, tratamento concomitante), detalhes da intervenção (dosagem de vitamina D, tempo de intervenção realizada) e desfecho avaliado (clínico, laboratorial e/ou endoscópico). Toda a coleta de dados e informações foi realizada por dois autores independentes, sendo revisada ao final por outros dois autores diferentes para segurança e redução de viés de seleção.

RISCO DE VIÉS

Dois revisores (GPR e HAJ) independentemente acessaram a qualidade metodológica e resultados de cada estudo incluído individualmente utilizando as ferramentas validadas para risco de viés a depender do desenho do estudo. Para os estudos randomizados foi utilizada a ferramenta oficial da Cochrane para estudos randomizados (RoB 2.0), a qual inclui 5 domínios definidos para analisar diferentes vieses (viés decorrente do processo de randomização; viés decorrente de desvios das intervenções pretendidas; viés decorrente de dados incompletos; viés decorrente da mensuração do desfecho e viés decorrente do relato seletivo dos resultados). Ao final os estudos foram classificados em alto risco, algumas considerações/médio risco e baixo risco. (STERNE et al., 2019) Já para análise do risco de viés dos estudos de coorte prospectivos foi utilizada a ferramenta de Escala Newcastle-Ottawa, a qual pontua-se de 1 a 9 estrelas de acordo com três aspectos avaliados (seleção do grupo de participantes estudado; comparação dos grupos e desfecho de interesse). (GA WELLS et al., 2014) Todas as discordâncias entre os dois revisores (GPR e HAJ)

foram solucionadas pela avaliação de dois outros revisores (VZB e EMJ) em conjunto com todos os autores.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma metanálise utilizando o teste de Mantel-Haenszel com modelo de efeito randômico e comum, de acordo com a heterogeneidade do desfecho principal. Os resultados foram demonstrados por meio do gráfico em floresta (Forest Plot). A medida de efeito utilizada foi o a razão de chances (Odds Ratio – OR) com intervalo de confiança (CI) de 95%. Heterogeneidade foi avaliada usando a estatística Higgins e Thompson I^2 . Esta foi considerada leve se menor de 40%, moderada se entre 40% e 60% e significativa se acima de 60%. O valor de p inferior a 0.05 foi adotado como significativo. Viés de publicação foi avaliado pelo gráfico de funil. A análise estatística foi realizada utilizando-se do pacote meta (versão 7.0-0) no RStudio (4.4).

RESULTADOS

BUSCA NA LITERATURA – ALGORITMO PRISMA

Foram encontrados 2021 artigos no total, sendo destes 1319 na base de dados PUBMED, 321 na base de dados EMBASE, 169 na base da dados CINAHL, 114 na base de dados BVS e 98 na base de dados Web of Science. Na literatura cinzenta, nenhum trabalho elegível foi identificado, exceto na busca manual na bibliografia dos artigos incluídos posteriormente. Após excluídas as duplicatas, 1217 artigos foram selecionados para análise de título e resumo. Após exclusão nas etapas de título e resumo, 99 artigos foram incluídos para leitura completa. Nestes, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, resultando em um total de 4 artigos, dos quais 2 artigos adicionais foram incluídos pela busca manual na bibliografia. O fluxograma 1 foi confeccionado de acordo com o protocolo PRISMA. (Figura 3)

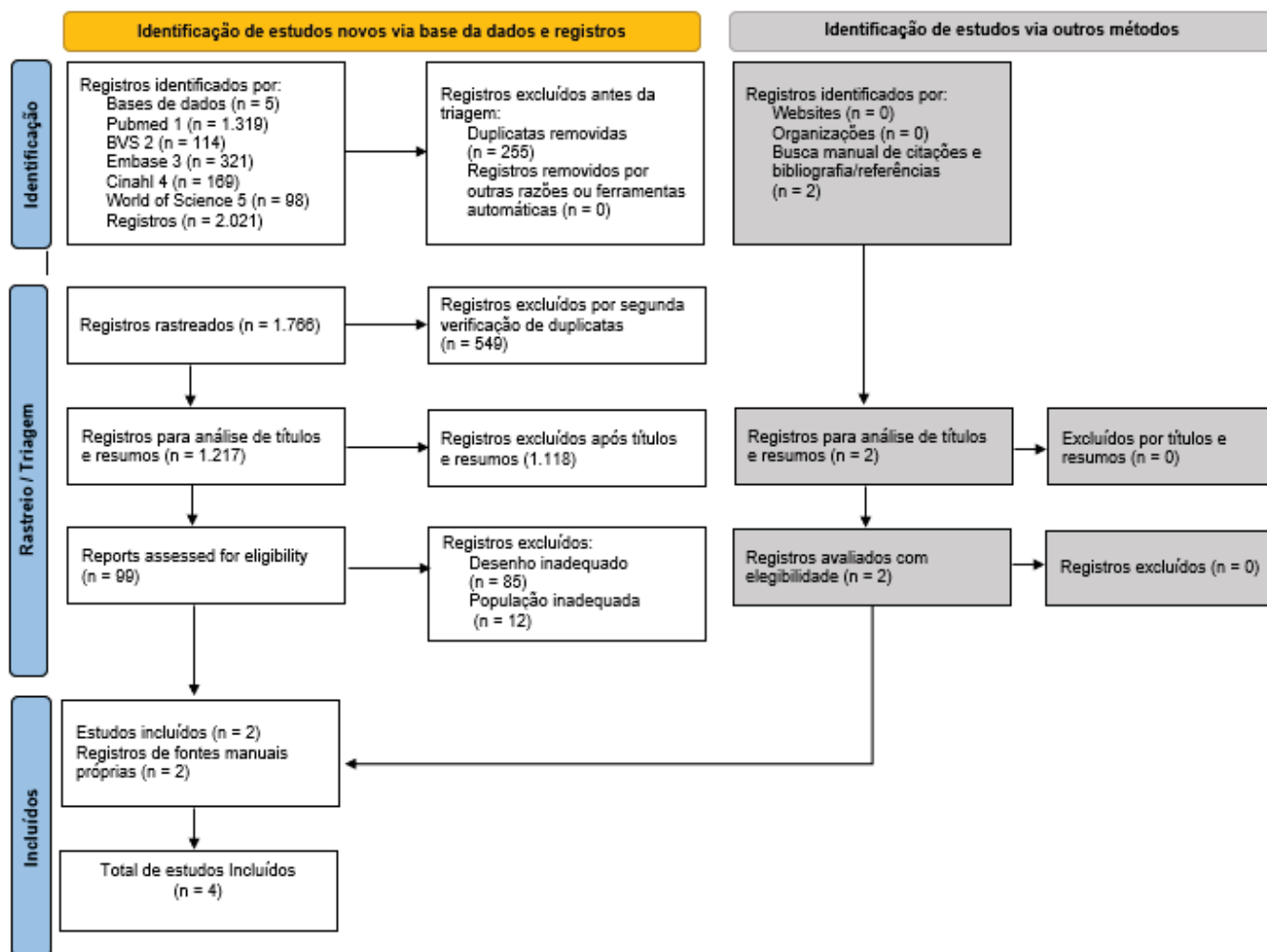


Figura 3. Fluxograma Prisma – Identificação da busca e inclusão dos artigos. Dentre os 2021 artigos identificados, um total de 4 foi incluído: 2 estudos encontrados após a revisão completa dos artigos e 2 na revisão das referências dos artigos lidos.

QUALIDADE DOS ESTUDOS

A qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi avaliada de acordo com ferramentas validadas para o respectivo desenho, conforme descrito previamente. Ensaio clínico foram classificados pela ferramenta Cochrane Rob 2.0 em alto risco e algumas considerações. Enquanto os prospectivos intervencionistas foram classificados em qualidade boa e razoável, de acordo com a Escala de Newcastle-Ottawa. Nesta a menor qualidade identificada é possivelmente associada a ausência de análise multivariada no critério comparabilidade, sem exclusão de confundidores. A análise da qualidade dos estudos incluídos está descrita na Figura 4. Para confecção da metanálise, a heterogeneidade dos estudos foi realizada e

demonstrou elevada diferença entre os estudos incluídos e está representada pela Figura 4 e em Gráfico de Funil pela Figura 5. Esta discrepância reforça a escassez de dados disponíveis na literatura e alta variabilidade dos parâmetros avaliados (clínicos e associados a VD), tornando mais difícil a aplicabilidade prática de cada um dos

Escala de Newcastle-Ottawa: Estudos de coorte

Estudo	identificação	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Bendix, et al	2020	4	2	3	9
Reich, et al	2016	3	1	3	7

Escala da Cochrane Rob 2.0: Estudos Clínicos

Estudo	identificação	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Bafutto, et al	2020	+	+	+	+	-	-
Bendix, et al	2021	+	+	+	+	!	!

estudos publicados e incluídos nesse estudo.

Figura 4. Acesso da qualidade dos estudos incluídos, representado pela escala de Newcastle-Ottawa para os estudos de coorte e Escala Rob 2.0 da Cochrane para os estudos clínicos randomizados. A primeira com análise de três segmentos (seleção, comparabilidade e desfecho), com um total de 9 pontos, sendo: menor do que 5 pontos considerado baixa qualidade; 5-7 moderada qualidade e superior a 7, boa qualidade. Já a Rob 2.0 classifica em alto risco de viés (círculo vermelho), algumas preocupações (círculo amarelo) e baixo risco de viés (círculo verde). A classificação desta última escala se da pela análise de 5 domínios (D1 – processo randomização; D2 – desvios das intervenções pretendidas; D3 – perda de dados de desfecho; D4 – medida de desfecho e D5 – seleção dos resultados reportados).

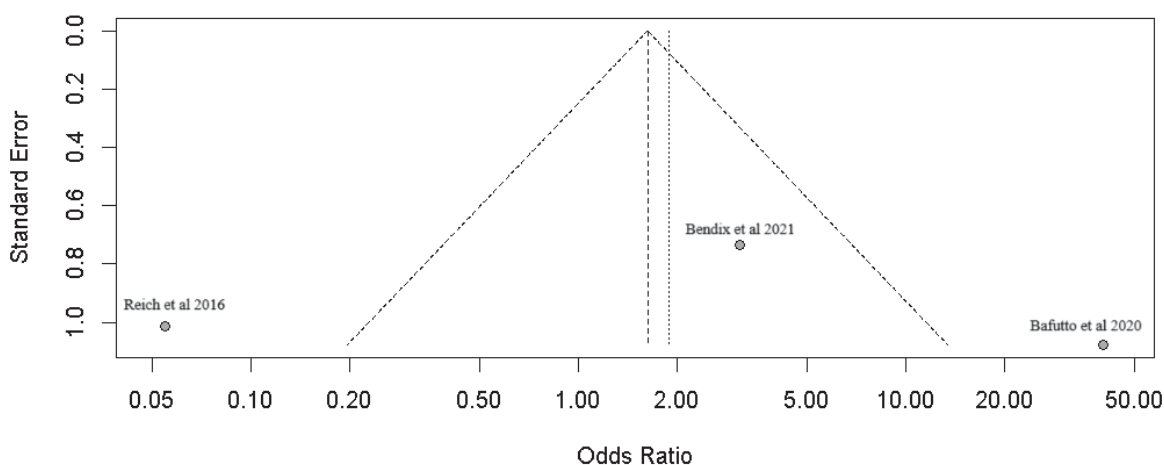


Figura 5. Heterogeneidade dos estudos incluídos relacionados a suplementação da vitamina D na resposta clínica a terapia anti-TNF α na Doença de Crohn. Três estudos foram incluídos nessa metanálise e a heterogeneidade foi avaliada utilizando a estatística de Higgins e Thompson I^2 , sendo representada pelo Gráfico de Funil ($I^2 = 90\%$; $p < 0.01$).

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Foram incluídos 4 artigos publicados na revisão sistemática.(BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020; BENDIX et al., 2020, 2021; REICH et al., 2016) Destes, 2 apresentavam desenho de estudo de coorte prospectivos e 2 ensaios clínicos randomizados. Estudos foram publicados em inglês e conduzidos entre 2016 e 2021 em três continentes distintos (América do Sul, América do Norte e Europa). Foi realizada a tabulação dos dados referentes ao título e referências dos artigos (título, primeiro autor, revista e ano de publicação, desenho do estudo e país), a qual encontra-se demonstrada na Tabela 1. Os artigos estão numerados de 1 a 4 e serão referenciados assim em todas as tabelas subsequentes dessa revisão.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

ID DO ESTUDO	TÍTULO	PRIMEIRO AUTOR	REVISTA	ANO	TIPO DE ESTUDO	PAÍS
1	Role of Vitamin D in Infliximab-induced Remission in Adult Patients with Crohn's Disease	Krista M. Reich	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>	2016	Coorte Prospectivo intervencionista	Canadá
2	Use of Vitamin D With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease	Mauro Bafutto	<i>Gastroenterology Research.</i>	2020	Ensaio clínico, duplo-cego e randomizado	Brasil
3	Decrease in Mucosal IL17A, IFN γ and IL10 Expressions in Active Crohn's Disease Patients Treated with High-Dose Vitamin D Alone or Combined with Infliximab	Mia Bendix	<i>Nutrients</i>	2020	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	Dinamarca
4	Seven Weeks of High-Dose Vitamin D Treatment Reduces the Need for Infliximab Dose-Escalation and Decreases Inflammatory Markers in Crohn's Disease during One-Year Follow-Up	Mia Bendix	<i>Nutrients</i>	2021	Coorte Prospectivo	Dinamarca

Abreviações: et al, colaboradores; IL, interleucinas; IFN γ , interferon gama

Dentre os artigos incluídos, foram obtidos os dados, quando disponibilizados, referentes a DC e a intervenção (Vitamina D). Em relação a DII, o perfil epidemiológico dos pacientes incluiu o número de pacientes incluídos no estudo, tempo médio do diagnóstico, fenótipo, tipo de medicação anti-TNF α e uso de terapia concomitante (Tabela 2). No quesito intervenção avaliado, conforme apresentado na Tabela 3,

foram descritos o tipo de intervenção (avaliação da dosagem sérica e/ou suplementação), tipo de vitamina D, via de administração e dose quando aplicada, valor de referência utilizado e metodologia bioquímica para quantificação da vitamina D.

Tabela 2: Perfil epidemiológico dos pacientes com Doença de Crohn incluídos nesse estudo

ID DO ESTUDO	Número de participantes	Tempo médio de doença	Fenótipo	Anti-TNF α	Terapia combinada (imunossupressor)	Uso de corticoterapia	Uso prévio de imunobiológicos
1	28	2-13 anos	Ileal – 42,8% Colônica 42,8% Ileocolônica – 14,2%	Infliximabe – 100%	Sim – 64,2%	Sim – 39,2%	Não
2	30	Até 5 anos	Ileal – 36,6% Colônica – 13,3% Ileocolônica – 50% Estenosante – 33,3% Fistulizante - 23,3%	NC	NC	NC	NC
3	40	1-3 anos	Estenosante – 25% Fistulizante – 5%	Infliximabe	Sim – 33,3%	Não	Sim – 35%
4	35	Até 5 anos	NC	Infliximabe	Sim – 100%	Sim – 3,5%	NC

Abreviações: DC (doença de Crohn); DII (Doença Inflamatória Intestinal); NC (Não cita)

(1) Reich, et al 2016; (2) Bafutto, et al 2020; (3) Bendix, et al 2020; (4) Bendix, et al 2021.

Tabela 3: Características referentes a intervenção (Vitamina D) dos artigos incluídos nesse estudo

ID do estudo	Concentração sérica x Suplementação	Tipo de VD	Via de administração	Valor de referência	Dose suplementada e tempo de intervenção	Dose suplementada em equivalência por dia*	Metodologia da dosagem
1	Concentração e suplementação	D3	Intramuscular	30 ng/mL (75 nmol/L)	<20ng/mL: 500.000UI 20 a 30 ng/mL: 250.000 UI (dose única)	<20 ng/mL: 5102 UI/dia 20-30 ng/mL: 2551 UI/dia	NC
2	Concentração e suplementação	NC	Oral	30 ng/mL (75 nmol/L)	G1) 2000 UI/sem G2) 10.000 UI/sem G3) 50.000 UI/sem (8 semanas)	G1) 163 UI/dia G2) 816 UI/dia G3) 4081 UI/dia	NC
3	Concentração e Suplementação	D3	Oral	30 ng/mL	200.000 UI (ataque) + 20.000 UI/dia (7 semanas)	12040 UI/dia	HPCL com espectrometria de massa
4	Suplementação e Concentração sérica	NC	NA	30 ng/mL (75 nmol/L)	VD administrada na população do grupo 3 em seguimento de manutenção no presente estudo.		HPCL com espectrometria de massa

Abreviações: VD: Vitamina D; NC: Não cita; NA: Não se aplica; HPCL: cromatografia líquida de alta performance; 25OHD: 25 hidroxí-vitamina D; UI: Unidades Internacionais; sem: Semana; nmol/L: concentração em nanomoles por litro; ng/mL: concentração em nanogramas por mililitro.

* Dose suplementada em equivalência por dia, considerando a suplementação realizada em fase de indução da terapia Anti-TNF α , de até 14 semanas (dose total suplementada / total de dias em 14 semanas). (1) Reich, et al 2016; (2) Bafutto, et al 2020; (3) Bendix, et al 2020; (4) Bendix, et al 2021.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão, observamos que a resposta ao tratamento com Anti-TNF α foi avaliada de formas diferentes, porém com respaldo na literatura científica (escalas de gravidade da doença – HBI e CDAI; otimização da dose da medicação e suspensão da medicação por perda de resposta). A maior parte dos pacientes encontravam-se em uso de terapia combinada de infliximabe com imunossupressor. Além disto, observamos que os ensaios clínicos incluídos se apresentam com suplementação da VD por período similar de 7 a 8 semanas, comparada ao grupo placebo. Este, considerado por Bafutto et al o subgrupo G1 (2000 UI por semana) com administração de doses baixas de VD, sem intuito de suplementação encontrado nos subgrupos G2 (10.000 UI por semana) e G3. (50000UI na semana). (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020) Apenas um estudo administrou a VD em dose única intramuscular, enquanto os outros optaram pela via oral. Tendo em vista a baixa padronização entre os estudos relacionada a dosagem e administração da VD, no intuito de melhor correlacionar as características analisadas, nós consideramos a suplementação da VD como sendo realizado durante o período de indução (14 semanas) com doses diárias calculadas e variando ente 163 UI ao dia a 12040UI ao dia, conforme descrito na Tabela 3.

O tempo para avaliação de resposta ao tratamento varia dentre os estudos, sendo que dentre eles, três estudos avaliaram indução e três estudos analisaram também a fase de manutenção. Os dados referentes ao desenho do estudo, população avaliada, doses de vitamina D (com ou sem suplementação), bem como desfecho avaliado em cada um dos estudos incluídos encontra-se na Tabela 4. Em sequência, nós revisamos os achados da suplementação da VD separadamente durante a indução e durante a manutenção da terapia anti-TNF α .

Tabela 4. Características referentes a população, tipo de intervenção e desfechos avaliados pelos artigos incluídos nesse estudo

ID do artigo	Atividade da DC	Tratamento base da DC	Média VD basal	Intervenção	Tempo de intervenção	Intervalo de seguimento (em semanas)	Comparador	Medida de Desfecho
1	Ativa Moderada a grave	IFX, 5-ASA; Sulfasalazina; AZA; Esteroides	NC	VD	DU	0, 14 e 22	Níveis de VD antes do IFX	HBI <5; escalonamento IFX; cirurgia pela DC.
2	Ativa Moderada a grave	IFX	19.3	VD	8 semanas	0, 8 e 52	Baixa dose VD vs alta dose VD	CDAI < 150; CF <300; PCR; TC; IBDQ
3	Ativa Moderada a grave	IFX, ADA, AZA, Budesonida; OB	NC	VD	7 semanas	0, 2, 6 e 7	VD (placebo); IFX (placebo)	HBI; PCR; CF; endoscopia
4	Ativa Moderada a grave	IFX, ADA, AZA, Budesonida; OB	NC	VD	7 semanas (seguimento do estudo 3)	15, 23, 31, 52	Com e sem VD	HBI; escalonamento IFX; cirurgia pela DC; início de corticoesteroides; PCR; CF

Abreviações: HBI, Harvey Bradshaw Index; CDAI, Crohn's disease activity index; TC, tomografia computadorizada; CF, calprotectina fecal; PCR, proteína C-reativa; IFX, infliximabe; NC, não citado; VD, vitamina D; DU, dose única; 5-ASA, mesalazina; AZA, azatioprina; DC, Doença de Crohn; IBDQ, Questionário de qualidade de vida para doença inflamatória intestinal; ADA, adalimumabe; OB, outros biológicos;

(1) Reich, et al 2016; (2) Bafutto, et al 2020; (3) Bendix, et al 2020; (4) Bendix, et al 2021.

DESFECHOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

INDUÇÃO

O papel da VD na fase de indução ao tratamento com terapia anti-TNF α foi avaliado por três dos quatro artigos incluídos na revisão sistemática, sendo destes dois ensaios clínicos e um estudo de coorte prospectivo intervencionista, o qual fez a administração de VD inicialmente para os pacientes que apresentaram deficiência vitamínica antes do início do tratamento imunobiológico.(BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020; BENDIX et al., 2020; REICH et al., 2016) Em relação aos ensaios clínicos, observou-se que a administração de VD, para pacientes com deficiência desta vitamina, por 7 a 8 semanas, não apresentou diferença significativa

nos valores de HBI em comparação com o grupo placebo. (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020; BENDIX et al., 2020) Em contrapartida, pacientes com reposição de VD em dose única previamente ao início da terapia anti-TNF α , nos casos de deficiência, apresentaram um risco 3.5 vezes maior de não evoluírem com uma boa resposta clínica conforme desfecho avaliado (HBI <5, otimização de medicação IFX ou cirurgia relacionada a DC) na 14^a semana do tratamento. (REICH et al., 2016) De acordo com Reich et al, 80% dos pacientes com DC e VD normal antes do início da terapia biológica tiveram melhor resposta clínica comparado aos com VD suplementada (23%). (REICH et al., 2016) Portanto, sem evidência em literatura que sustente o benefício da VD na resposta clínica a terapia anti-TNF α durante a indução.

Em relação a resposta laboratorial no período de indução, o estudo de Bafutto et al observou que a reposição de VD em doses mais elevadas resultaram em menores valores de CF e PCR durante as primeiras oito semanas de reposição. (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020) Entretanto, Bendix et. al não observaram diferença nos níveis de FC e PCR durante as 14 primeiras semanas do tratamento quando comparado ao grupo placebo. (BENDIX et al., 2020) As medidas de desfecho, bem como resultados do período de indução dos estudos incluídos estão resumidamente expostos na tabela 5.

Tabela 5. Sumário de desfechos, critérios de resposta clínica e resultados referentes ao impacto da Vitamina D na terapia Anti-TNF α durante a fase de indução em pacientes com Doença de Crohn

ESTUDO ID	Desfecho	Escore clínico	Significado de resposta clínica	Indução (até 14 ^a semana) – Desfechos	
				Intervenção	Comparador
1	Clínico	HBI	HBI <5; escalonamento IFX; cirurgia pela DC.	3/13 (23%)	12/15 (80%)
2	Clínico e laboratorial	CDAI	CDAI <150 and avaliação médica	Valores basais	Valores basais
				G2) PCR 5.8 \pm 4; FC 767 \pm 751; IBDQ melhora (p = 0.04) G3) PCR 5.2 \pm 7.3; FC 1014 \pm 850; IBDQ melhora (p = 0.01)	G1) PCR 8.1 \pm 10.3; CF 1101 \pm 744; IBDQ sem melhora.
				Valores após indução	Valores após indução
G2) PCR 3.9 \pm 2.8; CF 535 \pm 823 G3) PCR 2.4 \pm 3.6; CF 483 \pm 564	G1) PCR 13.4 \pm 19.9; FC 1357 \pm 819				
Sem alterações significativas na resposta para todos os grupos					
3	Clínico, laboratorial e endoscópico	HBI	HBI < 5	Valores basais	Valores basais
				HBI médio 8 (IQR 6.3-9.7) PCR média 3.9 (IQR 0.2-7.7)	HBI médio 7.5 (IQR 5.8-9.2) PCR médio 10.7 (IQR 0.5-20.9)
				Valores após indução	Valores após indução
HBI médio 2.1 (IQR 1-1.3) PCR médio 1 (IQR 0.2-1.9)	HBI médio 4.8 (IQR 2.3-7.4) PCR médio 3.3 (IQR 0.7-5.8)				
Sem alterações com a VD nos parâmetros clínicos, laboratoriais e endoscópicos					
4	NA	NA	NA	NA	NA

Abreviações: HBI, Harvey Bradshaw Index; CDAI, Crohn's disease activity index; CF, calprotectina fecal; PCR, proteína C-reativa; IFX, infliximabe; NC, não citado; NA, não aplicável; VD, vitamina D; DC, Doença de Crohn; IBDQ, Questionário de qualidade de vida das doenças inflamatórias intestinais; IQR, intervalo interquartil.

(1) Reich, et al 2016; (2) Bafutto, et al 2020; (3) Bendix, et al 2020; (4) Bendix, et al 2021.

MANUTENÇÃO

O papel da VD na terapia a longo prazo com o imunobiológico anti-TNF α foi avaliado pelo período médio variado entre 14 a 52 semanas em três estudos incluídos nesta revisão sistemática. (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020; BENDIX et al., 2021; REICH et al., 2016) Os pacientes acompanhados em dois grupos (VD suplementada vs VD não suplementada) demonstraram uma resposta clínica significativa nos desfechos HBI <5, CDAI <150, necessidade de otimização de terapia imunobiológico e/ou indicação cirúrgica secundária a DC nos ensaios clínicos incluídos. (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020; BENDIX et al., 2021) Bafutto et al demonstrou que níveis séricos de VD acima de 30 ng/mL após 8 semanas do início da suplementação da VD resultou em significativa melhora clínica nos pacientes após 52 semanas da terapia biológica [83.3% versus 11.1% (p 0.0001)]. (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020) Achados similares com Bendix et al, no qual o grupo com VD suplementada demonstraram menos falha ao tratamento com anti-TNF α (72.7%) em comparação com o placebo (46.1%) na manutenção. (BENDIX et al., 2021) Além disto, após 1 ano da terapia biológica pacientes com recaída da DC apresentavam níveis séricos de VD menores comparativamente aos em remissão clínica (VD 21.1 ± 6 vs. 42.6 ± 15.5 ; p=0.001). (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020)

Entretanto, estes dados foram discordantes do estudo de Reich et al, no qual a resposta clínica (HBI, escalonamento de IFX e necessidade de cirurgia por DC) foi inversamente associada aos níveis séricos de VD. A resposta clínica foi superior durante a manutenção no grupo sem suplementação de VD na semana 22 em comparação com o grupo VD suplementada (79% versus 17%; p = 0.005). (REICH et al., 2016) Esta diferença pode estar associada ao período no tempo em que foi analisada, visto que o benefício da VD aparentemente encontra-se após longo período da sua administração (52 semanas). Além disto, características específicas dos subgrupos incluídos podem contribuir. No estudo de Reich et al, o subgrupo com VD sérica suficiente apresentava-se com mais tempo de doença, mais fumantes ativos (38.5% versus 13.2%) e estavam em uso de terapia combinada com imunossupressor ou corticoides em menor quantidade comparado ao grupo VD baixa suplementada

(baixa VD em uso de imunossupressor 67.1% e corticoides 47.7% versus VD suficiente em uso de imunossupressor 62.8% e corticoides 31,4%). (REICH et al., 2016) Dados referentes aos achados clínicos da fase de manutenção encontram-se evidenciadas na Tabela 6. Estes dados foram utilizados para confecção de metanálise em seção separada posteriormente.

Do ponto de vista laboratorial Reich et al não observaram diferença significativa até a 22ª semana nos níveis séricos de PCR entre os grupos com e sem suplementação de VD. (REICH et al., 2016) Durante seguimento prospectivo de uma coorte de pacientes expostos previamente a VD por 8 semanas, Bendix et al observou que a despeito dos valores de PCR serem normais em ambos os grupos (comparador e intervenção), os níveis no grupo controle apresentavam-se pelo menos 2 vezes mais elevados durante todas as 52 semanas do estudo. (BENDIX et al., 2021) Semelhantemente, Bafutto et al mostraram uma melhora na CF (p 0.02) e PCR (p 0.01) no grupo com VD suficiente comparado ao VD insuficiente. (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020) Novamente, achados laboratoriais sugerem que a suplementação de VD durante a fase inicial da terapia biológica com anti-TNF α pode resultar em melhores desfechos após longos períodos de um ano.

Tabela 6. Sumário de desfechos, critérios de resposta clínica e resultados referentes ao impacto da Vitamina D na terapia Anti-TNF α durante a fase de manutenção em pacientes com Doença de Crohn

ESTUDO ID	Desfecho	Escore Clínico	Significado de resposta clínica	Resposta de manutenção (após 14ª semana)	
				Intervenção	Comparador
1	Clínico	HBI	HBI <5; otimização IFX; cirurgia pela DC;	2/12 (17% resposta)	11/14 (79% resposta)
2	Clínico e laboratorial	CDAI	CDAI < 150; CF <300; PCR; TC; IBDQ	10/12 (83.3% resposta)	2/18 (11.1% resposta)
3	NA	NA	NA	NA	NA
4	Clínico e laboratorial	HBI	HBI; escalonamento IFX; cirurgia pela DC; início de CTC.	16/22 (72.7% resposta)	6/13 (46.1% resposta)

Abreviações: HBI, Harvey Bradshaw Index; CDAI, Crohn's disease activity index; CF, calprotectina fecal; PCR, proteína C-reativa; IFX, infliximabe; NC, não citado; NA, não aplicável; VD, vitamina D; DC, Doença de Crohn; IBDQ, Questionário de qualidade de vida das doenças inflamatórias intestinais; CTC, corticoesteroides.

(1) Reich, et al 2016; (2) Bafutto, et al 2020; (3) Bendix, et al 2020; (4) Bendix, et al 2021.

METANÁLISE DO IMPACTO DA VITAMINA D NA RESPOSTA CLÍNICA DOS PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN EM FASE DE MANUTENÇÃO EM TERAPIA ANTI-TNF ALFA.

Em base aos achados descritos acima, foi conduzida uma metanálise dentre os três estudos incluídos que avaliaram a resposta clínica de pacientes com DC em uso de terapia imunobiológica com anti-TNF α associada a suplementação da VD na fase de manutenção. (BAFUTTO; OLIVEIRA; REZENDE FILHO, 2020; BENDIX et al., 2021; REICH et al., 2016) Um total de 91 pacientes foram incluídos e usados parâmetros clínicos, como HBI e CDAI, além de necessidade de cirurgia pela DC e escalonamento da terapia biológica. Apesar de não estatisticamente significativa, uma tendência positiva foi encontrada em benefício da VD a longo prazo associada a terapia anti-TNF α , especialmente após um ano do início desta terapia [(OR 1.88, 95% (CI 0.04-78.90)] (Figura 6). Como mencionado, elevada heterogeneidade foi identificada entre os estudos ($I^2=90\%$; $p<0.01$). Entretanto, padronização de dados na literatura é escassa e implica diretamente na aplicabilidade prática dos seus achados.

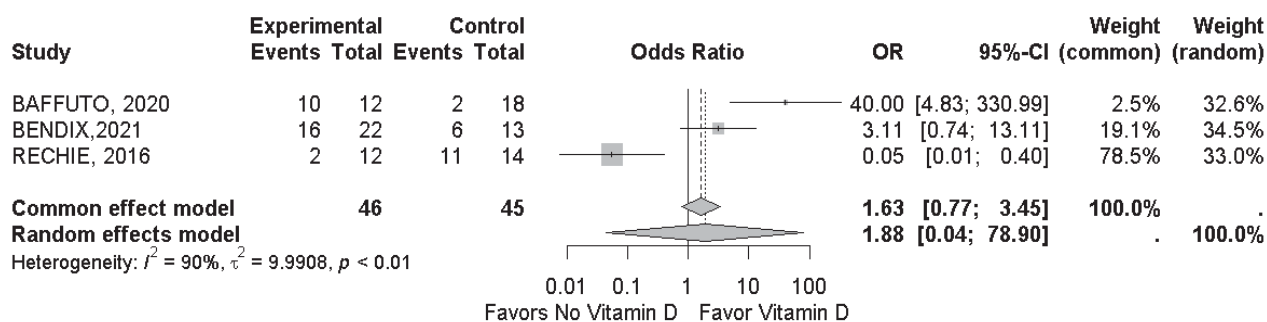


Figura 6. Metanálise do impacto da Vitamina D na resposta clínica a longo prazo da terapia anti-TNF α nos pacientes com DC. Três artigos foram incluídos na análise estatística e avaliaram o impacto da VD na resposta clínica da terapia biológica com anti-TNF α na fase de manutenção em portadores de DC. Apesar de não significativa estatisticamente, notou-se uma tendência positiva da suplementação da VD na semana 52 do tratamento clínico [efeito randômico OR 1.88 (CI 95% 0.04 – 78.9)]. Abreviações: VD, vitamina D; DC, doença de Crohn; OR, chance de risco; CI, intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

Evidências do benefício da suplementação da VD para melhor resposta clínica a terapia Anti-TNF α na DC moderada a grave são insuficientes na literatura. Nós identificamos quatro estudos para essa revisão sistemática. Dentre os quais, três avaliaram a resposta durante a indução e demonstraram ausência de melhora significativa nos parâmetros clínicos e laboratoriais após a administração da VD. Já na manutenção, três estudos foram incluídos com resultados discrepantes. Entretanto, após 1 ano da terapia biológica, nossa metanálise mostrou uma tendência positiva de melhores respostas clínicas a terapia Anti-TNF α após a suplementação inicial de VD.

O papel da VD em níveis suficientes para manejo dos pacientes com DC é controverso. Fato esse identificado na confecção desta revisão, a qual dentre os mais de dois mil artigos incluídos, a grande parte era estudos avaliadores do papel da VD na atividade inflamatória e não na resposta a terapia biológica ou ainda referente as DII sem distinção de classificação (DC, retocolite ulcerativa ou colite indeterminada). Além disto, estudos de coorte retrospectivos com maiores probabilidades de fatores confundidores representaram grande parte dos registros excluídos após a leitura na íntegra.

Diferente dos achados distintos observados nos estudos incluídos nessa revisão, dados observacionais da literatura, corroboram com a hipótese de que a suplementação de VD resulta em maiores taxas de sucesso clínico nos pacientes com DC durante a terapia de manutenção com anti-TNF α . Zator et al mostraram em análise retrospectiva de 101 pacientes com DII (74 com DC) que os que apresentavam níveis de VD inferiores a 30ng/ml nos três meses antecedentes ao início da terapia biológica falharam precocemente a classe dos anti-TNF α , principalmente o subgrupo da DC (HR, 2.38; 95% CI, 0.95–5.99). (ZATOR et al., 2014b) A VD suficiente no período de até 6 meses antes do início da terapia anti-TNF α foi associada a 2.5 vezes mais chance de remissão clínica em três meses da medicação nos pacientes com DC. (WINTER et al., 2017)

Além disso, níveis de VD inferiores a 25 ng/mL foram associados a perda de resposta clínica, endoscópica e histológica a terapia anti-TNF α . (VALVANO et al.,

2021) Portadores de DC em uso de terapia anti-TNF α e níveis de VD superiores a 20 ng/mL apresentaram maior chance de atingir a remissão clínica e baixos níveis de PCR. Ainda, os níveis séricos da medicação infliximabe foi diretamente proporcional ao nível sérico de VD ($r = 0.39$, $p = 0.001$) e inversamente proporcional aos valores da PCR ($r = -0.43$, $p < 0.001$). (MECHIE et al., 2020)

Não há na literatura revisões sistemáticas e metanálises que avaliem o impacto da suplementação da VD na terapia anti-TNF α até o presente momento. Entretanto, duas metanálises reforçam a relação clara entre a VD e a DC. Recentemente, uma metanálise com 55 estudos observacionais demonstrou que níveis de VD estavam inversamente associados a atividade da DC e que a deficiência desta vitamina é presente em mais da metade dos portadores dessa doença. (LI et al., 2019) Além desta, Valvano et al mostrou que em 12 estudos incluídos, a suplementação da VD pode reduzir o risco de recaídas, especialmente em pacientes com DC, mas mais estudos ainda se fazem necessários. (VALVANO et al., 2024) Achados estes que parecem validar a tendência positiva identificada pela nossa metanálise, visto que a insuficiência da VD é comum na DC e está associada diretamente a atividade da doença, podendo contribuir para as taxas de sucesso terapêutico.

Contrário a essa hipótese, um estudo único incluído mostrou melhores desfechos quando do grupo de VD não suplementada e baixa. (REICH et al., 2016) Todavia, vale ressaltar novamente a epidemiologia dos pacientes incluídos, especialmente com o grupo de VD suficiente tendo mais tempo de diagnóstico da DC, mais fumantes ativos e usando menos terapia combinada. Fatos estes que podem ter implicação direta como confundidores na análise, visto a alta associação de falha terapêutica e tabagismo na DC, bem como o benefício da terapia combinada com imunossupressores e corticoterapia na melhora clínica dos pacientes com DII. (KHANNA et al., 2015; MAHID et al., 2006; ROGÉRIO SAAD-HOSSNE; CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY, 2019)

Apesar da heterogeneidade entre os estudos é válido ressaltar que em nenhum dos pacientes incluídos nessa RSMA apresentou eventos adversos graves associados a reposição da VD, mesmo em altas doses. Fato este que corrobora com as diretrizes internacionais referente a VD, o qual reforça a segurança da sua suplementação, inclusive sem a necessidade de monitoramento da mesma de

maneira geral. (GIUSTINA et al., 2024) Porém, é importante destacar que efeitos colaterais secundários a dosagem sérica elevada VD podem resultar em toxicidade pela VD (VDT). (JONES, 2008) Apesar de infrequente, reconhecer os potenciais efeitos colaterais (por exemplo: hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemia) da VD é essencial para o correto manejo em caso de ocorrência.

Embora a tendência positiva de associação encontrada neste estudo possa ser encorajadora, devemos destacar as suas próprias limitações. Dentre elas, o número limitado de estudos clínicos e randomizados na literatura, acarretando um tamanho amostral reduzido de pacientes com DC incluídos. Além disto, é importante destacar que a variável resposta clínica validada e utilizada na prática das DII é ampla e não avaliada da mesma maneira por todos os estudos. Fator este que se aplica ainda para as diferentes formas bioquímicas de medição da vitamina D e valores de suficiência variável (20 ng/mL versus 30 ng/mL). A precisão e acurácia da dosagem da VD são cruciais para se obter valores adequados e confiáveis de níveis séricos desta vitamina. Como bem definido pelo Consenso sobre a VD publicado recentemente, é fundamental o detalhamento em estudos científicos a respeito da forma em que foi realizada a dosagem da VD. Seja por métodos baseados em anticorpos (quimioluminescência ou imunoenzimáticas) ou pela mais acurada espectrometria de massa com cromatografia líquida. As unidades de nmol/L são idealmente padronizadas, porém a ng/mL pode ser utilizada, com o valor de referência devidamente ajustado para o método de análise empregado. (BILEZIKIAN et al., 2021; GIUSTINA et al., 2024) Dessa forma, a padronização deste quesito para homoganeamente avaliar e interpretar o papel da VD e seus análogos na literatura ainda é necessária e desafiadora.

Finalmente, em terceiro lugar, a confecção de uma metanálise baseada em biomarcadores e achados endoscópicos ou histológicos como objetivos secundários ficou limitada em decorrência da baixa disponibilidade de dados por pelo menos um dos estudos incluídos, mesmo após as tentativas de contato com os respectivos autores. Ainda, a heterogeneidade e qualidade dos estudos incluídos (alto risco e algum risco) são limitações que devem ser ressaltadas. Dessa forma, pesquisas futuras são necessárias com estudos clínicos randomizados e controlados para que se confirme o real benefício da VD na terapia anti-TNF α nos pacientes portadores de

DC. Além disto, destaca-se a importância da padronização das medidas de dosagem sérica da VD, bem como dos escores clínicos, endoscópicos e laboratoriais da DC para que se consiga estabelecer valores de referência ideais para essa população, além de dose e tempo de suplementação caso haja a indicação.

Neste contexto, sabe-se que os pacientes com DC comumente apresentam níveis insuficientes de VD (18-70%). (LESLIE et al., 2008; MCCARTHY et al., 2005; SENTONGO et al., 2002) O entendimento dos mecanismos envolvidos nesta deficiência é crítico para que se identifique àqueles em maior risco dessa complicação. De maneira geral, baixa exposição solar (regiões de baixa incidência de raios ultravioletas; hábitos de vida e empregos sem exposição solar) e baixa ingestão são os principais fatores envolvidos. (PARIZADEH et al., 2019; VERNIA et al., 2022) Na DC, em especial, os fatores individuais incluem maior tempo de doença, uso crônico de corticoesteroides e fenótipos mais agressivos com necessidade de cirurgias e ressecções intestinais desencadeando maior grau de disabsorção. (FARRAYE et al., 2011; ROGÉRIO SAAD-HOSSNE; CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY, 2019) Baseado nisto, independente do uso da terapia imunobiológica, enfatizamos com esse estudo a busca ativa pela deficiência de VD nos pacientes em grupo de risco, incluindo a DC. Em especial, àqueles com outras comorbidades potencializadoras como disfunção renal, uso crônico de corticoesteroides, obesidade, mulheres em menopausa e baixa exposição solar (Tabela 2). Vale destacar que a administração intermitente e parenteral, via intramuscular, da VD em portadores de DC, devido à baixa absorção intestinal pode ser considerada, com preferência pela forma de colecalciferol a de ergocalciferol. (GIUSTINA et al., 2023b; PRABHU et al., 2016) Ainda que a suplementação (dosagem, via administração e tempo de duração) não seja padronizada, reconhecer os pacientes com maior chance de VD em níveis insuficientes é essencial para se evitar as consequências da hipovitaminose D.

É de fundamental importância, portanto, destacar que essa é a única e atual revisão sistemática e metanálise sobre o impacto da VD na resposta a terapia anti-TNF α nos pacientes com DC. Foram incluídos estudos clínicos que priorizaram a suplementação da VD e o seu efeito a curto e médio-longo prazo. A DC como uma enfermidade crônica, incurável e com alta taxa de recidiva nos casos moderados a graves ocasiona um impacto considerável nos recursos de saúde pública e na

qualidade de vida dos seus portadores. Por isso, há uma necessidade urgente de se buscar novas alternativas terapêuticas e opções potencializadoras ou preditoras de resposta das terapias atuais. Nesta vertente, destacamos que os achados desse estudo possibilitaram a identificação da VD como uma importante janela de oportunidade para se atingir níveis maiores de sucesso terapêutico neste grupo de pacientes. Pesquisas futuras com adequada padronização dos métodos de avaliação e desenhos de ensaios clínicos apropriados devem ser desenvolvidos para se obter melhores dados do impacto da VD na terapia Anti-TNF α nos pacientes com DC.

CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática demonstrou que com a literatura atual não se demonstra um impacto positivo da suplementação de VD na resposta clínica e laboratorial ao anti-TNF α nas fases de indução e manutenção durante o tratamento da DC moderada a grave. Apesar da ausência de comprovação estatística pela nossa metanálise, é importante destacar a superioridade da administração da VD durante as semanas iniciais da terapia imunobiológica na resposta clínica a longo prazo (52 semanas) dos portadores de DC observada por estudos clínicos randomizados.

Perspectivas futuras

Pela alta prevalência de hipovitaminose D nessa população associada a ação dessa vitamina no sistema imunológico, na microbiota e na integridade da barreira intestinal da VD, identifica-se uma grande janela de oportunidade para melhor entendimento dessa relação e seu potencial benefício na prática clínica. É necessário, portanto, a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, com correta uniformização de dados clínicos e dos padrões de VD suplementados e dosados (método de aferição bioquímico) para confirmar o real impacto desta VD no tratamento da DC em uso de terapia Anti-TNF α .

REFERÊNCIAS

ABREU, M. T. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. **Gut**, v. 53, n. 8, p. 1129–1136, 1 ago. 2004.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis. **Annals of Internal Medicine**, v. 156, n. 5, p. 350, 6 mar. 2012.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Normalization of Plasma 25-Hydroxy Vitamin D Is Associated with Reduced Risk of Surgery in Crohn's Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, p. 1, jun. 2013.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. **Gut**, v. 63, n. 5, p. 776–784, maio 2014.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 205–217, 3 abr. 2015.

ANNESE, V. et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 12, p. 982–1018, dez. 2013.

BAFUTTO, M.; OLIVEIRA, E. C.; REZENDE FILHO, J. Use of Vitamin D With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease. **Gastroenterology Research**, v. 13, n. 3, p. 101–106, 2020.

BAIN, C. C.; MOWAT, A. MCI. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. **Immunological Reviews**, v. 260, n. 1, p. 102–117, 19 jul. 2014.

BAKKE, D.; SUN, J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation. **Inflammatory bowel diseases**, v. 24, n. 6, p. 1149–1154, 18 maio 2018.

BARTELS, L. E. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn's disease. **International Immunopharmacology**, v. 7, n. 13, p. 1755–1764, dez. 2007.

BEAUGERIE, L.; ITZKOWITZ, S. H. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 15, p. 1441–1452, 9 abr. 2015.

BENDIX, M. et al. Decrease in mucosal il17a, ifny and il10 expressions in active crohn's disease patients treated with high-dose vitamin alone or combined with infliximab. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 1–14, 1 dez. 2020.

BENDIX, M. et al. Seven Weeks of High-Dose Vitamin D Treatment Reduces the Need for Infliximab Dose-Escalation and Decreases Inflammatory Markers in Crohn's Disease during One-Year Follow-Up. **Nutrients**, v. 13, n. 4, 26 mar. 2021.

BERGWITZ, C.; JÜPPNER, H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. **Annual Review of Medicine**, v. 61, n. 1, p. 91–104, 1 fev. 2010.

BILEZIKIAN, J. P. et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 22, n. 4, p. 1201–1218, 23 dez. 2021.

BOLTIN, D. et al. Mucin Function in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 47, n. 2, p. 106–111, fev. 2013.

BOREL, P.; CAILLAUD, D.; CANO, N. J. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 55, n. 9, p. 1193–1205, 29 jul. 2015.

BOUILLON, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 8, p. 466–479, 7 ago. 2017.

CARTER, M. J. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 53, n. suppl_5, p. v1–v16, 1 set. 2004.

CHAROENNGAM, N. et al. Oral vitamin D3 supplementation increases serum fibroblast growth factor 23 concentration in vitamin D-deficient patients: a systematic review and meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 30, n. 11, p. 2183–2193, 1 nov. 2019.

CHAROENNGAM, N.; HOLICK, M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2097, 15 jul. 2020.

CHAROENNGAM, N.; SHIRVANI, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. **Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma**, v. 10, n. 6, p. 1082–1093, nov. 2019.

COLOMBEL, J. F. et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 15, p. 1383–1395, 15 abr. 2010.

COLOMBEL, J.-F. et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. **Gut**, v. 58, n. 7, p. 940–948, 1 jul. 2009.

COSNES, J. et al. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v. 140, n. 6, p. 1785- 1794.e4, maio 2011.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn Disease. **JAMA**, v. 325, n. 1, p. 69, 5 jan. 2021.

DARFEUILLE-MICHAUD, A. et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 127, n. 2, p. 412–421, ago. 2004.

Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press, 2011.

EGLINTON, T. W. et al. The Spectrum of Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 55, n. 7, p. 773–777, jul. 2012.

FARRAYE, F. A. et al. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent crohn's disease^{1,2,3}. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, n. 10, p. 2116–2121, out. 2011.

FASSIO, A. et al. Pharmacokinetics of Oral Cholecalciferol in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1553, 27 maio 2020.

FEAGAN, B. G. et al. Methotrexate for the Treatment of Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 5, p. 292–297, 2 fev. 1995.

FEAGAN, B. G. et al. A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 22, p. 1627–1632, jun. 2000.

FELCHER, A. H. et al. Decrease in unnecessary vitamin D testing using clinical decision support tools: making it harder to do the wrong thing. **Journal of the American Medical Informatics Association**, v. 24, n. 4, p. 776–780, 1 jul. 2017.

FORD, A. C.; PEYRIN-BIROULET, L. Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 8, p. 1268–1276, ago. 2013.

GA WELLS et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.** .

GASPARINI, R. G.; SASSAKI, L. Y.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. **Clinical and experimental gastroenterology**, v. 11, p. 423–429, 2018.

GEREMIA, A. et al. IL-23–responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. **Journal of Experimental Medicine**, v. 208, n. 6, p. 1127–1133, 6 jun. 2011.

GIUSTINA, A. et al. Vitamin D status and supplementation before and after Bariatric Surgery: Recommendations based on a systematic review and meta-analysis. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 24, n. 6, p. 1011–1029, 4 dez. 2023a.

GIUSTINA, A. et al. Vitamin D status and supplementation before and after Bariatric Surgery: Recommendations based on a systematic review and meta-analysis. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 24, n. 6, p. 1011–1029, 4 dez. 2023b.

GIUSTINA, A. et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. **Endocrine Reviews**, 27 abr. 2024.

GONZALEZ-CHICA, D.; STOCKS, N. Changes to the frequency and appropriateness of vitamin D testing after the introduction of new Medicare criteria for rebates in Australian general practice: evidence from 1.5 million patients in the NPS MedicineInsight database. **BMJ Open**, v. 9, n. 3, p. e024797, 8 mar. 2019.

GUBATAN, J. et al. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 50, n. 11–12, p. 1146–1158, 24 dez. 2019.

GUILLOT, X. et al. Vitamin D and inflammation. **Joint bone spine**, v. 77, n. 6, p. 552–7, dez. 2010.

GUZMAN-PRADO, Y. et al. Vitamin D Therapy in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 26, n. 12, p. 1819–1830, 19 nov. 2020.

HART, A. L. et al. Characteristics of Intestinal Dendritic Cells in Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v. 129, n. 1, p. 50–65, jul. 2005.

HASSAN, V. et al. Association between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. **The Medical journal of Malaysia**, v. 68, n. 1, p. 34–8, 2013.

HAUSSLER, M. R. et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. **The Journal of endocrinology**, v. 154 Suppl, p. S57-73, set. 1997.

HE, Y. et al. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 172, 24 dez. 2018.

HEWISON, M. Vitamin D and immune function: an overview. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 1, p. 50–61, 18 fev. 2012.

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266–281, 19 jul. 2007.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, jul. 2011.

HUANG, C. et al. Characterization of Genetic Loci That Affect Susceptibility to Inflammatory Bowel Diseases in African Americans. **Gastroenterology**, v. 149, n. 6, p. 1575–1586, nov. 2015.

JOHNSON, C. R.; THACHER, T. D. Vitamin D: immune function, inflammation, infections and auto-immunity. **Paediatrics and International Child Health**, v. 43, n. 4, p. 29–39, 2 out. 2023.

JONES, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, p. 582S-586S, ago. 2008.

JØRGENSEN, S. P. et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 32, n. 3, p. 377–383, 6 ago. 2010.

JOSTINS, L. et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 119–124, 31 nov. 2012.

KENNEL, K. A.; DRAKE, M. T.; HURLEY, D. L. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, n. 8, p. 752–758, ago. 2010.

KHAN, M. F.; WANG, H. Environmental Exposures and Autoimmune Diseases: Contribution of Gut Microbiome. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 10 jan. 2020.

KHANNA, R. et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 386, n. 10006, p. 1825–34, 7 nov. 2015.

KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1489–1499, maio 2014.

LAPAQUETTE, P. et al. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. **Cellular Microbiology**, v. 12, n. 1, p. 99–113, jan. 2010.

LEE, C. et al. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium. **Pediatric Surgery International**, v. 35, n. 12, p. 1395–1401, 14 dez. 2019.

LESLIE, W. D. et al. Vitamin D Status and Bone Density in Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease: The Manitoba IBD Cohort Study. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 103, n. 6, p. 1451–1459, jun. 2008.

LEVINE, B.; MIZUSHIMA, N.; VIRGIN, H. W. Autophagy in immunity and inflammation. **Nature**, v. 469, n. 7330, p. 323–335, 20 jan. 2011.

LI, X.-X. et al. Vitamin D deficiency associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis of 55 observational studies. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 323, 23 dez. 2019.

LICHTENSTEIN, G. R. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. **American Journal of Gastroenterology**, v. 113, n. 4, p. 481–517, abr. 2018.

LIU, J. Z. et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. **Nature Genetics**, v. 47, n. 9, p. 979–986, 20 set. 2015.

MAGRO, F. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 10, p. 827–851, nov. 2013.

MAHID, S. S. et al. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 81, n. 11, p. 1462–1471, nov. 2006.

MCCARTHY, D. et al. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 21, n. 9, p. 1073–1083, 22 maio 2005.

MECHIE, N.-C. et al. Distinct Association of Serum Vitamin D Concentration with Disease Activity and Trough Levels of Infliximab and Adalimumab during Inflammatory Bowel Disease Treatment. **Digestion**, v. 101, n. 6, p. 761–770, 2020.

MOLLER, F. T. et al. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011. **American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 4, p. 564–571, abr. 2015.

MOLODECKY, N. A. et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 46- 54.e42, jan. 2012.

MOULI, V. P.; ANANTHAKRISHNAN, A. N. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 39, n. 2, p. 125–36, jan. 2014.

MÜLLER, K. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. **Cytokine**, v. 4, n. 6, p. 506–512, nov. 1992.

NIC SUIBHNE, T. et al. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: Prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 6, n. 2, p. 182–188, mar. 2012.

ORDÁS, I. et al. Accuracy of Magnetic Resonance Enterography in Assessing Response to Therapy and Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 146, n. 2, p. 374- 382.e1, fev. 2014.

PANES, J. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 7, p. 556–585, 1 ago. 2013.

PARIENTE, B. et al. Development of the Lémann Index to Assess Digestive Tract Damage in Patients With Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 148, n. 1, p. 52- 63.e3, jan. 2015.

PARIZADEH, S. M. et al. Vitamin D in inflammatory bowel disease: From biology to clinical implications. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 47, p. 102189, dez. 2019.

PEYRIN-BIROULET, L. et al. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive Anti-TNF α agents? **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 10, n. 6, p. 345–351, 5 jun. 2013.

PEYRIN-BIROULET, L. et al. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. **Autoimmunity Reviews**, v. 16, n. 5, p. 495–503, maio 2017.

PILZ, S. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. **Endocrine Connections**, v. 8, n. 2, p. R27–R43, fev. 2019.

PRABHU, A. V. et al. Cholesterol-mediated Degradation of 7-Dehydrocholesterol Reductase Switches the Balance from Cholesterol to Vitamin D Synthesis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 16, p. 8363–8373, abr. 2016.

Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, p. i4086, 21 jul. 2016.

PRIETL, B. et al. Vitamin D and Immune Function. **Nutrients**, v. 5, n. 7, p. 2502–2521, 5 jul. 2013.

QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 259–264, jul. 2019.

RAINE, T.; DANESE, S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? **Gastroenterology**, v. 162, n. 5, p. 1507–1511, abr. 2022.

REBOUL, E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. **Food & Function**, v. 6, n. 2, p. 356–362, 2015.

REICH, K. M. et al. Role of Vitamin D in Infliximab-induced Remission in Adult Patients with Crohn's Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 1, p. 92–99, 1 jan. 2016.

ROGÉRIO SAAD-HOSSNE; CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY. **ATUALIZAÇÃO EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: Conectando ciência à prática diária**. 1. ed. Fortaleza : Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, 2019.

ROSS, A. C. et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 1, p. 53–58, jan. 2011.

SADEGHIAN, M. et al. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. **Nutrition**, v. 32, n. 5, p. 505–514, maio 2016.

SANDS, B. E. et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 9, p. 876–885, 26 fev. 2004.

SANTOS-ANTUNES, J. et al. The relevance of Vitamin D and antinuclear antibodies in patients with inflammatory bowel disease under Anti-TNF α treatment: A prospective study. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 5, p. 1101–1106, 1 maio 2016.

SENTONGO, T. A. et al. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease,. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 5, p. 1077–1081, nov. 2002.

SILVA, M. C.; FURLANETTO, T. W. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. **Nutrition Reviews**, v. 76, n. 1, p. 60–76, 1 jan. 2018.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, p. l4898, 28 ago. 2019.

STIO, M. et al. Biochemical effects of KH 1060 and Anti-TNF α monoclonal antibody on human peripheral blood mononuclear cells. **International Immunopharmacology**, v. 5, n. 4, p. 649–659, abr. 2005.

TORRES, J. et al. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741–1755, abr. 2017.

UNGARO, R. et al. Antibiotics Associated With Increased Risk of New-Onset Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 109, n. 11, p. 1728–1738, nov. 2014.

UNGARO, R. et al. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 111, n. 10, p. 1416–1423, out. 2016.

VALVANO, M. et al. The Usefulness of Serum Vitamin D Levels in the Assessment of IBD Activity and Response to Biologics. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 323, 22 jan. 2021.

VALVANO, M. et al. Effectiveness of Vitamin D Supplementation on Disease Course in Inflammatory Bowel Disease Patients: Systematic Review With Meta-Analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 30, n. 2, p. 281–291, 1 fev. 2024.

VEAUTHIER, B.; HORNECKER, J. R. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. **American family physician**, v. 98, n. 11, p. 661–669, 1 dez. 2018.

VERNIA, F. et al. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. **Nutrients**, v. 14, n. 2, p. 269, 9 jan. 2022.

VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. DE C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 1, p. 20–25, mar. 2009.

WANG, T.-T. et al. Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-Defensin β 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 4, p. 2227–2231, jan. 2010.

WINTER, R. W. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with greater odds of remission with anti-tumour necrosis factor- α medications among patients with inflammatory bowel diseases. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 45, n. 5, p. 653–659, 10 mar. 2017.

WYLON, K. et al. Pharmacokinetic Evaluation of a Single Intramuscular High Dose versus an Oral Long-Term Supplementation of Cholecalciferol. **PLOS ONE**, v. 12, n. 1, p. e0169620, 23 jan. 2017.

XIA, S. et al. Influence of Vitamin D₃ Supplementation on Infliximab Effectiveness in Chinese Patients With Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, 22 out. 2021.

YAMADA, A. et al. The Correlation between Vitamin D Levels and the Risk of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. **Digestion**, v. 102, n. 5, p. 767–775, 2021.

ZATOR, Z. A. et al. Pretreatment 25-Hydroxyvitamin D Levels and Durability of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 3, p. 385–391, 2 mar. 2014a.

ZATOR, Z. A. et al. Pretreatment 25-Hydroxyvitamin D Levels and Durability of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 3, p. 385–391, 2 mar. 2014b.

ZHANG, Y. et al. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. **The Journal of Immunology**, v. 188, n. 5, p. 2127–2135, 1 mar. 2012.

ZHANG, Y.-Z.; LI, Y.-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 91–9, 7 jan. 2014.

ANEXO 1 – ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW (HBI)

Anexo 1 – Índice de Harvey-Bradshaw (atividade clínica da Doença de Crohn)

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar Geral	0 = muito bom 1 = bom 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas ao dia	1 ponto por evacuação
4	Massa abdominal	0 = nenhuma 1 = duvidosa 2 = bem definida 3 = bem definida e dolorosa
5	Complicações	1 ponto por item: - Artralgia - Uveíte - Eritema nodoso - Úlcera aftóide - Pioderma Gangrenoso - Fissura anal - Fístula anal - Abscesso

Remissão clínica quando menor ou igual a 4 pontos totais.

Resposta clínica quando há redução igual ou superior a 3 pontos do HBI inicial (baseline).

Fonte: Evertsz, FB et al (PMID 23632348)

ANEXO 2 – ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN (CDAI)

Anexo 2 – Índice de atividade da Doença de Crohn (CDAI)

Variável	Descrição	Peso
Número de evacuações líquidas ou pastosas	Somatória do número de evacuações dos últimos 7 dias	X 2
Dor abdominal	Somatória do total dos últimos 7 dias, sendo: 0 = sem dor 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa	X 5
Bem-estar geral	Somatória do total dos últimos 7 dias, sendo: 0 = muito bem 1 = bem 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo	X 7
Achados extra-intestinais	1 ponto para cada um dos seguintes: - Artrite/Artralgia - Lesão mucocutâneas - Uveíte/Episclerite/Irite - Doença perianal (fissura ou fístula) - Fístulas externas - Febre maior ou igual 37.8 C - Abscessos	X 20
Uso de anti diarreicos	Se sim nos últimos 7 dias, 1 ponto	X 30
Massa abdominal	0 = não 2 = questionável 3 = definitiva	X 10
Hematócrito (Hct)	Hct esperado – Hct real, sendo o Hct esperado para homens de 47 e para mulheres 42.	X 6
Peso corporal	Seguinte fórmula: $(1 - \text{peso ideal/peso observado}) / 100$	X 1
Total	Somatória de todos os itens acima	

Remissão: CDAI inferior a 150 pontos. Doença de Crohn moderada a grave 230-400 pontos.

Fonte: Best WR, et al (PMID 12487001)