

RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS – REVISÃO DE LITERATURA

Palavras-Chave: VITAMINA D-1, CALCITRIOL -2, DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS-3, DOENÇA DE CROHN-4, RETOCOLITE ULCERATIVA-5

Autores(as):

JÚLIA LOMBARDI PUPO, Aluna de Iniciação Científica FCM- PUCCAMP

Prof^a. Dr^a. REGINA MARIA INNOCENCIO RUSCALLEDA (orientadora), Docente FCM - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A vitamina D (calcitriol ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) deve ser mais adequadamente considerada um hormônio esteroide lipossolúvel, pois o organismo é capaz de sintetizá-la. Possui duas formas precursoras: D3 (colecalciferol), obtida de alimentos de origem animal ou sintetizada na pele pela ação da radiação UV sobre o 7-deidrocolesterol, e D2 (ergocalciferol), proveniente de fontes alimentares como fungos. O calcitriol regula o metabolismo do cálcio e fósforo, essenciais à saúde óssea, além de exercer funções autócrinas e parácrinas, atuando como imunomodulador, preservando a barreira intestinal e contribuindo para a homeostase da microbiota intestinal¹. A suplementação desta substância, em indivíduos com diagnóstico de hipovitaminose, tem-se destacado recentemente, pelos efeitos além da mineralização óssea, incluindo benefícios ao trato digestivo, à imunidade e em doenças autoimunes, como as doenças inflamatórias intestinais (DII). Há divergências entre entidades internacionais quanto à classificação dos níveis séricos desta substância. Nos Estados Unidos da América (EUA) o Instituto de Medicina (IOM) propõe concentrações $\geq 50\text{nmol/L}$ (20ng/mL) adequadas de 25-hidroxivitamina D, fundamentada exclusivamente em requisitos para otimizar a ossificação. Entretanto, a Sociedade de Endocrinologia (SE) recomenda $\geq 75\text{ nmol/L}$ (30ng/mL) para garantir metabolismo ósseo adequado e alcançar benefícios mais amplos à saúde. Consideram, também, valores $\leq 50\text{nmol/L}$ como deficientes e insuficientes se entre >50 e $<75\text{ nmol/L}$ ¹.

As DII compreendem condições crônicas, caracterizadas por inflamação recorrente do aparelho gastrointestinal, de origem multifatorial, pois envolvem a interação entre suscetibilidade genética, disfunção imune, alteração da microbiota intestinal e comprometimento da barreira epitelial entérica². Incluem a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, que se diferenciam pelo local e profundidade de afecção. Os sintomas mais comuns são dor abdominal, distensão, diarreia, disenteria, vômitos, desnutrição, perda de peso e fadiga³. A incidência de DII tem aumentado nas últimas três décadas, com destaque nos países recém-industrializados, sugerindo influência de fatores ambientais sobre a

fisiopatologia destas doenças⁴. Paralelamente, os métodos diagnósticos e terapêuticos evoluíram, incluindo aminossalicilatos, corticosteroides, imunossupressores, antibióticos e biológicos como anti-TNF α e inibidores de integrina, conforme a gravidade³. A suplementação de vitamina D é debatida, sobretudo por seu potencial anti-inflamatório e papel na integridade intestinal. Ademais, a deficiência desta é comum entre os pacientes acometidos, devido à má absorção e ao uso prolongado de corticoides, o que reforça a importância da reposição vitamínica¹.

Estudos clínicos indicam que a vitamina D pode influenciar positivamente a evolução das doenças inflamatórias intestinais (DII), reduzindo complicações, melhorando a qualidade de vida, otimizando a resposta a medicamentos como o anti-TNF α e modulando a imunidade e a barreira intestinal¹. O calcitriol também pode atuar diretamente sobre a microbiota, importante para a homeostase imune e o metabolismo da vitamina⁵. No entanto, a eficácia terapêutica da suplementação ainda é controversa, com resultados clínicos heterogêneos e a necessidade de ensaios randomizados para definir dose, duração e via de administração (oral ou injetável) ideais.

Neste contexto, esta revisão visa reunir as evidências científicas mais recentes sobre a relação entre a vitamina D e as DII, discutindo a fisiopatologia e os impactos clínicos da suplementação. Ao explorar esses aspectos, espera-se contribuir para um melhor entendimento das funções do calcitriol sobre as DII e potenciais aplicações terapêuticas.

METODOLOGIA:

Esta revisão de literatura foi realizada por meio de busca sistematizada nas bases de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Medline, com o objetivo de reunir estudos relevantes sobre a relação entre a vitamina D e as doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa. Foram utilizados os seguintes descritores em português: "vitamina D", "doença inflamatória intestinal", "doença de Crohn" e "colite ulcerativa"; e, em inglês: "vitamin D", "Inflammatory Bowel Disease", "Crohn's disease" e "ulcerative colitis". Os critérios de inclusão estabeleceram que os estudos selecionados deveriam estar disponíveis na íntegra, nas línguas portuguesa ou inglesa, nas bases citadas. Além disso, deveriam abordar diretamente os temas principais da pesquisa e estar compreendidos dentro do intervalo de publicação de junho de 2015 a junho de 2025. Foram considerados elegíveis estudos originais com delineamento retrospectivo, prospectivo, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais transversais e estudos de coorte. Artigos que não atendiam a esses critérios foram excluídos. Ao final da triagem e seleção, foram incluídos 15 artigos que atenderam a todos os critérios metodológicos estabelecidos e que compuseram a base desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A análise dos estudos selecionados evidenciou, de forma reiterada, a associação entre menores níveis séricos de vitamina D e pior evolução clínica das DII, tanto da doença de Crohn quanto da retocolite ulcerativa. Estudos retrospectivos de coorte e observacionais, como o de Venkata et al.⁶,

pacientes com níveis médios <30 ng/mL apresentaram um risco quase 1,5 vezes maior de hospitalização por complicações da DC, além de uma redução progressiva nesse risco a cada aumento de 1 ng/mL nos níveis séricos. Estes resultados foram corroborados por López-Muñoz et al.⁷, que identificaram maior frequência de hospitalizações, recidivas e uso de corticosteroides em indivíduos com deficiência grave (<15 ng/mL), além da associação desses níveis a marcadores inflamatórios elevados, como proteína C reativa (PCR), calprotectina fecal e fibrinogênio.

Estudos com delineamento prospectivo também enfatizaram o impacto clínico da hipovitaminose D. Gubatan et al.⁸ demonstraram que pacientes com retocolite ulcerativa em remissão, porém com níveis ≤35 ng/mL, apresentaram risco significativamente maior de recidiva clínica. O estudo de Haifer et al.⁹, destacou que a inflamação ativa na DC associou-se à diminuição dos níveis do metabólito 24,25(OH)₂D, sugerindo alteração no metabolismo da vitamina D durante as fases ativas da doença.

Quanto à intervenção terapêutica, Bendix et al.¹⁰ observaram que sete semanas de suplementação com altas doses de vitamina D (200.000 UI inicial + 20.000 UI/dia) reduziram significativamente a necessidade de escalonamento de infliximabe, um anticorpo monoclonal anti-TNF- α amplamente utilizado no tratamento de formas moderadas a graves de DII. Além disso, a suplementação contribuiu para manutenção de níveis reduzidos de calprotectina fecal e PCR por até um ano. Em outra abordagem, Sharifi et al.¹¹ evidenciaram que uma única dose intramuscular de 300.000 UI de vitamina D promoveu queda nos níveis de PCR ultrasensível e velocidade de hemossedimentação (VHS), além de aumento da expressão de catelicidina, um peptídeo antimicrobiano com função imunomoduladora.

A suplementação com vitamina D também associou-se à melhora da resposta terapêutica a agentes biológicos. Winter et al.¹² relataram que pacientes com níveis normais de vitamina D apresentaram chance 2,64 vezes maior de atingir remissão clínica após três meses de tratamento com anti-TNF- α . De modo análogo, Abraham et al.¹³ verificaram que níveis ≥30 ng/mL prévios à introdução de vedolizumabe, anticorpo monoclonal anti-integrina utilizado no tratamento de DII refratária, associaram-se à melhor resposta endoscópica e maiores concentrações séricas do fármaco após seis meses, especialmente em pacientes com colite ulcerativa.

Em linha com esses resultados, Scolaro et al.¹⁴ demonstraram que a deficiência de vitamina D apresentou-se significativamente associada à atividade clínica da doença de Crohn, pacientes em remissão apresentaram níveis séricos mais elevados do que aqueles com doença ativa. Assim também Olmedo Martín et al.¹⁵ destacaram que concentrações mais elevadas de vitamina D correlacionaram-se com menores níveis de calprotectina fecal, indicando menor inflamação intestinal e melhor controle da atividade da doença.

A relação entre vitamina D e qualidade de vida também foi destacada. Estudo conduzido por Dias de Castro et al.¹⁶, demonstrou que pacientes com níveis mais elevados de vitamina D apresentaram melhores escores no SIBDQ (do inglês Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), com associação significativa entre insuficiência de vitamina D e maior atividade clínica da DII. Resultados semelhantes foram reportados por Zullo et al.¹⁷ nos quais a suplementação de vitamina D associou-se

à redução dos escores de atividade clínica na DC e melhora parcial de sintomas como fadiga e dor articular.

Embora a maioria dos estudos evidenciou benefício clínico da suplementação de vitamina D, Karimi et al.¹⁸, observaram que, em pacientes chineses com DII, a suplementação trimestral com 150.000 UI de vitamina D não promoveu melhoras significativas das densidade mineral óssea e atividade inflamatória em 12 meses, apesar do aumento nos níveis séricos da vitamina. Resultados semelhantes foram observados no estudo de Abraham et al.¹³ com vedolizumabe na doença de Crohn, no qual os escores clínicos e inflamatórios não diferiram entre os grupos, embora constataram melhora laboratorial.

Branco et al.¹⁹. Também observaram que níveis reduzidos de vitamina D estiveram associados à maior atividade inflamatória em pacientes portugueses com DII, e constataram correlação negativa com a PCR e o índice de Harvey-Bradshaw. O estudo também apontou variação sazonal, com maiores prevalências de deficiência no inverno.

O estudo de Limketkai et al.²⁰, realizado com militares norte-americanos, observou que os níveis de vitamina D tenderam a diminuir após o diagnóstico da doença de Crohn, sugerindo uma possível relação entre a inflamação intestinal crônica e o desenvolvimento da hipovitaminose. Esses resultados contribuíram para a hipótese de que a deficiência de vitamina D possa representar com maior probabilidade uma consequência do processo inflamatório do que um fator etiológico primário.

Os resultados desta revisão evidenciaram que níveis reduzidos de vitamina D associaram-se, de forma consistente, à maior atividade inflamatória, pior controle clínico e menor resposta a terapias em pacientes com DII. Além disso, diversos estudos sugeriram que a suplementação pode atenuar esses efeitos, com melhora de parâmetros laboratoriais, clínicos e da qualidade de vida, especialmente na doença de Crohn. No entanto, houve heterogeneidade entre os estudos quanto às doses, vias de administração e tempo de seguimento, o que limitou a padronização das condutas. Apesar das evidências promissoras, a variabilidade de respostas reforça a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados e controlados, capazes de elucidar os mecanismos envolvidos e estabelecer protocolos mais seguros e eficazes de suplementação.

CONCLUSÕES:

A presente revisão evidenciou que a deficiência de vitamina D mostrou-se altamente prevalente entre pacientes com doenças inflamatórias intestinais, especialmente na doença de Crohn, e associou-se a piores desfechos clínicos, como maior atividade inflamatória, recidivas frequentes, necessidade de hospitalização e resposta terapêutica insatisfatória. A suplementação com vitamina D demonstrou potencial benefício em diversos estudos, promovendo melhora de marcadores inflamatórios, resposta a medicamentos biológicos e qualidade de vida. No entanto, as diferenças metodológicas, de dosagem e vias de administração entre os trabalhos analisados ainda dificultam a formulação de recomendações clínicas padronizadas. Assim, reforça-se a importância de monitorar os níveis séricos de vitamina D em pacientes com DII como parte da prática clínica, ao mesmo tempo em que se destaca a necessidade de ensaios clínicos randomizados bem delineados para consolidar as evidências e orientar condutas terapêuticas baseadas em evidências mais robustas e reprodutíveis.

BIBLIOGRAFIA

1. Caballero Mateos, A. M. Vitamin D and inflammatory bowel disease: what do we know so far? *Rev Esp de Enferm Dig*, Madrid, v. 112, n. 12, p. 935–940, 2020.
2. Murgiano, M. (Org.). Gut microbiota modulation in IBD: from the old paradigm to revolutionary tools. *Int. J. Mol. Sci.*, Basel, v. 26, n. 7, p. 3059, 2025.
3. Seyedian, S. S.; Nokhostin, F.; Dargahi Malamir, M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J. Med. Life*, Bucareste, v. 12, n. 2, p. 113–122, 2019.
4. Boccuzzi, L. The potential therapeutic role of vitamin D in inflammatory bowel disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, Roma, v. 27, p. 4678–4687, 2023.
5. Vernia, F. Vitamin D in inflammatory bowel diseases: mechanisms of action and therapeutic implications. *Nutrients*, Basel, v. 14, n. 2, p. 269, 2022.
6. Venkata, K. V. R. Impact of vitamin D on the hospitalization rate of Crohn's disease patients seen at a tertiary care center. *World J Gastroenterol*, Pequim, v. 23, n. 14, p. 2539–2544, 2017.
7. López-Muñoz, P. Influence of vitamin D deficiency on inflammatory markers and clinical disease activity in IBD patients. *Nutrients*, Basel, v. 11, n. 5, p. 1059, 2019.
8. Gubatan, J. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, Filadélfia, v. 15, n. 2, p. 240–246, 2017.
9. Haifer, C. Vitamin D metabolites are lower with active Crohn's disease and spontaneously recover with development of remission. *Ther Adv Gastroenterol*, Londres, v. 12, p. 1–12, 2019.
10. Bendix, M. 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*, Basel, v. 13, n. 4, p. 1083, 2021.
11. Sharifi, A. A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients. *Saudi J Gastroenterol*, Riade, v. 22, n. 4, p. 316–323, 2016.
12. Winter, R. W. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with a greater odds of remission with anti-tumor necrosis factor- α medications among patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, Oxford, v. 45, n. 5, p. 653–659, 2017.
13. Abraham, B. P. The role of vitamin D in patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Nutrients*, Basel, v. 15, p. 4847, 2023.
14. Scolaro, B. L. Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases. *J Coloproctol (Rio J)*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 99–104, 2018.
15. Olmedo Martín, R. V. Vitamin D deficiency in outpatients with inflammatory bowel disease: prevalence and association with clinical-biological activity. *Rev Esp Enferm Dig*, Madrid, v. 111, n. 1, p. 46–54, 2019.
16. Dias De Castro, F. Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 260–265, 2015.
17. Zullo, S. Risk factors for vitamin D deficiency and impact of repletion in a tertiary care inflammatory bowel disease population. *Dig Dis Sci*, Nova Iorque, v. 62, n. 7, p. 1908–1916, 2017.
18. Karimi, S. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutr J*, Londres, v. 18, p. 16, 2019.
19. Branco, J. C. Vitamin D deficiency in a Portuguese cohort of patients with inflammatory bowel disease: prevalence and relation to disease activity. *Port J Gastroenterol*, Lisboa, v. 26, p. 155–162, 2019.
20. Limketkai, B. N. Levels of vitamin D are low after Crohn's disease is established but not before. *Clin Gastroenterol Hepatol*, Filadélfia, v. 18, n. 8, p. 1769–1776.e1, 2020.