



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E DA SAÚDE – FACES**

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**STEPHANE MOTA LOURENÇO
DÉBORAH ÁLVARES DO NASCIMENTO**

**NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA D EM UMA POPULAÇÃO COM
DOENÇA DE CROHN NO DISTRITO FEDERAL**

**BRASÍLIA
2017**



**STEPHANE MOTA LOURENÇO
DÉBORAH ÁLVARES DO NASCIMENTO**

**NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA D EM UMA POPULAÇÃO COM
DOENÇA DE CROHN NO DISTRITO FEDERAL**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e
Pesquisa pela Faculdade de Ciências da
Educação e da Saúde – FACES

Orientação: João Batista Monteiro Tajra

**BRASÍLIA
2017**

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho, às nossas mães que tanto apoiaram e incentivaram o nosso crescimento acadêmico.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, ao nosso professor orientador pela oportunidade de realizarmos um projeto de iniciação científica, bem como por toda a sua paciência durante o curso da pesquisa apesar das dificuldades encontradas. Estarmos inseridas nesse universo de pesquisa foi uma oportunidade ímpar. Agradecemos também, por todo o aprendizado adquirido ao longo desse percurso.

Aos familiares, que apoiaram a persistência no projeto, nossos imensos agradecimentos, bem como os amigos que nos instruíram e contribuíram com suas experiências para que pudéssemos concluir este trabalho.

NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA D EM UMA POPULAÇÃO COM DOENÇA DE CROHN NO DISTRITO FEDERAL

Déborah Álvares do Nascimento – UniCEUB, PIC voluntário
deborah.alvares@gmail.com

Stephane Mota Lourenço – UniCEUB, PIC voluntário
stephanemarren@gmail.com

João Batista Monteiro Tajra – UniCEUB, professor orientador
jbtajra@uol.com.br

Introdução: A vitamina D é um modulador imunológico essencial, o qual encontra-se em níveis deficientes ou insuficientes em doenças autoimunes, a exemplo da Doença de Crohn. Essa, por sua vez, é uma doença inflamatória intestinal crônica na qual estão presentes interações imunológicas, genéticas e ambientais. *Objetivos:* Analisar níveis séricos de Vitamina D e perfil epidemiológico em uma população de pacientes com Doença de Crohn no Distrito Federal *Métodos:* Estudo transversal prospectivo com análise dos valores da vitamina D sérica em pacientes com doença de Crohn durante o primeiro semestre de 2017 no Hospital De Base do Distrito Federal. *Resultados:* Foram avaliados 9 pacientes com média de 9,88 anos de doença, sendo 7 (77,7%) mulheres e dois homens (22,3%) com média de idade de 41,4 anos. O estudo abrangeu as etnias parda e branca, sendo predominante a parda (66,67%). O nível sérico de vitamina D médio encontrado foi 29,86 ng/mL, com desvio-padrão de 11,03. *Conclusão:* Os valores encontrados são compatíveis com a literatura atual com prevalência de hipovitaminose D. Segundo HOLICK et al 2011, partindo-se da média dos níveis séricos de vitamina D, os pacientes deste estudo apresentam insuficiência de vitamina D. Apesar da compatibilidade dos dados encontrados com a literatura internacional, são necessários dados populacionais dos níveis séricos de vitamina D no Brasil para que se tenha uma análise comparativa fidedigna com a população Brasileira, pois diversos estudos relatam diferentes padrões de níveis séricos de vitamina D para diferentes regiões geográficas.

Palavras-Chave: Vitamina D sérica 25(OH)D. 25-hydroxyvitamin D Doença de Crohn. Doença inflamatória intestinal.

Sumário

| | |
|--|----|
| Sumário | 6 |
| INTRODUÇÃO | 8 |
| FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 11 |
| Vitamina D | 11 |
| Metabolismo da vitamina D | 11 |
| Receptores de vitamina D | 12 |
| Dosagem de vitamina D | 13 |
| Vitamina D e metabolismo ósseo | 13 |
| Vitamina D e imunidade..... | 14 |
| Vitamina D e a autoimunidade..... | 15 |
| Hipovitaminose D | 15 |
| Doença de Crohn e hipovitaminose D | 16 |
| Doença de Crohn | 16 |
| Incidência de Crohn..... | 17 |
| Fatores de risco para doença de Crohn | 18 |
| Quadro clínico da doença de Crohn | 18 |
| Diagnóstico..... | 19 |
| Diagnóstico diferencial..... | 19 |
| Classificação de Montreal (ANEXO 1) e CDAI (ANEXO 2) | 20 |
| METODOLOGIA..... | 21 |
| Tipo de estudo:..... | 21 |
| Amostra: | 21 |
| Critérios de inclusão: | 21 |
| Critérios de Exclusão:..... | 21 |
| Recrutamento e Coleta de Dados: | 21 |
| Análise Estatística: | 22 |
| Considerações Éticas: | 22 |
| Cronograma..... | 22 |
| RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 24 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 31 |
| Limitação do estudo | 31 |
| REFERÊNCIAS | 32 |
| APÊNDICES..... | 40 |
| APÊNDICE 01 | 40 |
| APÊNDICE 02 | 42 |

| | |
|----------------|----|
| ANEXOS..... | 43 |
| ANEXO 01 | 43 |
| ANEXO 02 | 44 |

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma patologia inflamatória intestinal crônica, que pode afetar qualquer porção do trato gastrointestinal, sendo o íleo, o cólon e a região perianal as mais frequentemente acometidas. Apresentando-se de 3 formas distintas: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante (DADAEI et al, 2015; LICHTENSTEIN, 2009;). Histologicamente, caracteriza-se por acometimento focal, assimétrica e transmural. Dentre as manifestações clínicas, a DC pode desencadear manifestações gastrointestinais características de síndrome disabsortiva e sistêmicas e quadros clínicos extra-intestinais tais como : reumatológicas, oftalmológicas e dermatológicas, principalmente (DADAEI et al, 2015).

Inicia-se mais frequentemente entre 20 e 40 anos, sendo a prevalência no sexo feminino ligeiramente maior que no masculino na proporção de 1.8:1(BERNSTEIN et al, 2010; LICHTENSTEIN et al, 2009;). Os dados epidemiológicos de incidência e prevalência na literatura brasileira são escassos. Mas segundo Lichtenstein (2009), a incidência na Austrália é de 29,3 por 100.000, Canadá de 20,2 por 100.000 e norte da Europa de 10,6 por 100.000. Sendo a prevalência maior em áreas urbanas e classes sociais mais elevadas.

Uma revisão sistemática de 2012, em base de dados de 1950 a 2010 verificou um aumento na prevalência e incidência de doenças inflamatórias (tanto doença de Crohn quanto retocolite) nos últimos anos. O aumento na incidência anual de DC na Europa foi de 12,7/105, na Ásia foi de 5/105 e de 20,1/105 na América do Norte (ANANTHAKRISHNAN, 2014). A estimativa de prevalência na cidade de São Paulo no Brasil foi de 14,8/105 habitantes (COSNES et al, 2011).

As bibliografias consultadas não elucidam completamente a fisiopatologia da DC devido a sua complexidade e multiplicidade de fatores envolvidos. (BERNSTEIN et al, 2010). Um ponto em comum entre os diversos autores analisados é a desregulação da resposta autoimune como fator causal para o desenvolvimento e progressão das doenças inflamatórias intestinais(CLAYBURGH, 2004). Dentre os principais fatores envolvidos no distúrbio dos processos imunes estariam defeitos na barreira do epitélio intestinal, podendo, esse, atuar como fator de predisposição e/ou exacerbação da doença; aumento luminal de moléculas pró-inflamatórias as quais

ativam o sistema imune da mucosa intestinal, promovendo inflamação sustentada e dano tecidual (CLAYBURGH, 2004; LEE, 2015).

A predisposição para o surgimento de distúrbios autoimunes pode sofrer influência de fatores ambientais e genéticos. Dentro desses últimos, a susceptibilidade a DC foi mapeada no cromossoma 16, inicialmente por Hugot (2001) com a descoberta do polimorfismo do gene NOD2/CARD15 (NITZAN et al, 2013). O gene NOD2 (nucleotide binding oligomerization domain containing gene 2), consiste de 12 éxons e 11 íntrons e é responsável pela codificação de uma proteína que atua como receptor proteico de células imunológicas principalmente monócitos, células dendríticas e enterócitos, onde atua como receptor bacteriano intracelular com ativação do fator Kappa β (NF- $\kappa\beta$), especificamente após o reconhecimento do componente bacteriano de parede muramyl dipeptídeo (MDP) (HUGOT et al, 2001).

Outro fator relacionado aos processos imunológicos inclui a deficiência de Vitamina D, a qual tem sido descrita em pacientes com doenças inflamatórias em várias publicações (INOHARA et al, 2003; REICH et al, 2016).

Além de sua ação no metabolismo do cálcio, a Vitamina D possui um importante efeito imunomodulador nas imunidades inatas e adquiridas, notadamente nos efeitos supressores nos níveis de TNF α (REICH et al, 2016; REICH et al, 2014). Em sua forma ativa D, 1,25 (OH) D₃, age sobre as células T principalmente CD4+, diminuindo a proliferação e reduzindo a apresentação de antígenos o que favorece a atividade anti-inflamatória (Th2) e inibe a pró-inflamatórias (Th1, Th17) (ALI, 2011; REICH et al, 2016). Diversos tecidos como cérebro, mama, próstata e cólon possuem receptores e respondem à forma ativa da vitamina D, controlando de forma direta ou indireta mais de 200 genes responsáveis por atividades regulatórias de proliferação, diferenciação, apoptose e angiogênese (REICH et al, 2016).

Teoricamente, as atividades biológicas são exercidas pelo receptor da vitamina D (VDR), descritos por Brumbaugh e Haussler em 1973, cujo loci gênico possui um polimorfismo de 04 genes, FokI, BsmI, ApaI e TaqI (KONGSBAK et al, 2013). Os efeitos biológicos genômicos são mediados pelo fator de transcrição situado no núcleo celular cujas interações moleculares irão modular a transcrição de genes específicos em sequências regulatórias já estabelecidas na região promotora do gene alvo (JORGENSEN et al, 2010).

A literatura atual ainda apresenta dados bastante discutíveis acerca dos níveis ideais de vitamina D, seus níveis basais ideais, doses de suplementação e de tratamento, haja vista que esses valores ideais divergem em populações distintas. (MAEDA et al, 2014). A Sociedade Americana de Endocrinologia e Metabologia adota como parâmetro para níveis adequados valores acima de 75nmol/l e deficiência abaixo de 50nmol/l (HOLICK et al, 2011), enquanto o Consenso Brasileiro da Sociedade de Endocrinologia e Metabologia publicado em 2014 recomenda concentrações acima de 75nmol/l para populações de alto risco de doenças osteometabólicas (MAEDA et al 2014)

Aproximadamente 90% de pacientes com DC tem sido relatados com níveis de Vitamina D abaixo de 80nmol/L (BOUKERCHA et al, 2015). E em diversos estudos, é relato a proporcionalidade da intensidade das manifestações clínicas (diarréia, perda de peso e dor abdominal) e histopatológicas com os níveis séricos desta vitamina (REICH et al, 2016; THEODORATOU, 2014). Atualmente discute-se se de fato a hipovitaminose D é causa ou consequência do fenótipo mais grave da doença.(JORGENSEN et al, 2010, THEODORATOU, 2014). Alguns estudos evidenciaram remissão clínica em 78% de pacientes com DC de leve a moderada após o uso de suplementação oral de Vitamina D3 por 24 semanas na dose de 5000IU/d (YANG et al 2013), outros demonstraram redução de risco de 29% para 13% em um ano com uso de placebo e Vitamina D na dose de 1200UI/d (JORGENSEN et al, 2010).

Estudos locais sobre fatores causais relacionados as doenças inflamatórias intestinais são de extrema relevância por se tratar de enfermidade multifatorial intratável, com tratamentos múltiplos e com uma grande diversidade de fármacos. Os altos custos de tratamentos farmacológicos podem ser diminuídos com um melhor equilíbrio metabólico, neste momento relacionados principalmente a vitamina D.

O objetivo geral deste trabalho foi analisar os níveis de Vitamina D sérica em uma população de pacientes com Doença de Crohn no Distrito Federal, e partindo disso verificar o perfil epidemiológico dos pacientes com Doença de Crohn atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal; analisar os valores máximos e mínimos dos níveis séricos de Vitamina D em uma população com doença de Crohn em Brasília.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Vitamina D

A vitamina D, também considerada um hormônio, é um esteroide lipossolúvel com diversas funções na fisiologia orgânica humana, com papel bem definido no metabolismo ósseo e, mais recentemente, muito estudado na fisiologia do sistema imune (SCHUCH,2009; WHITE, 2012). Pode ser encontrada em duas formas: como vitamina D2 (ergocalciferol) produzida pelas plantas e fungos, e como vitamina D3 (colecalfiferol), produzida pelo tecido animal e pela síntese cutânea (HOLICK, 2011).

Metabolismo da vitamina D

Este hormônio pode ser obtido em menores quantidades pela dieta (cerca de 10 a 20%), através de peixes ricos em óleos, como o salmão, na forma de vitamina D2 e/ou D3. Após sua ingestão, são incorporados à circulação sanguínea, após seu transporte pelos quilomícrons na circulação linfática. As formas de vitaminas D2 e D3 são inclusive utilizadas para a fortificação e suplementação alimentares (DE CASTRO et al, 2011; HOLICK, 2011) .

No entanto, a maior quantidade sérica de vitamina D é obtida na pele, após a conversão, pelos raios UVB (290 a 310nm), de 7-deidrocolesterol em colecalfiferol, também conhecido como vitamina D3 (REBOUÇAS et al, 2016; TAVERA-MENDOZA, 2007; WHITE, 2012). A exposição solar é um fator importante para a manutenção dos níveis séricos normais de vitamina D. A exposição solar varia de acordo com a estação do ano, latitude e altitude da região, sendo menor a medida que a região se torna distante do equador. Esse aspecto se torna relevante nas populações que vivem no clima do norte, em especial no inverno, quando a exposição pode ser insuficiente para a síntese de vitamina D cutânea (SKAABY et al, 2015; WHITE, 2012). Ademais, o estilo de vida atual, com maior uso de protetor solar e redução das atividades ao ar livre, em geral, reduzem os níveis séricos de vitamina D (HOLICK, 2007; YANG et al, 2013).

A vitamina D3 proveniente da síntese cutânea ou da dieta é transportada pela proteína ligante da vitamina D na circulação sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação catalisada pelas enzimas CYP2R1, CYP27A1, e possivelmente outras, tornando-se 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], uma forma inativa deste hormônio

(SCHUCH,2009; WHITE,2012). Posteriormente, a segunda hidroxilação ocorre em outros tecidos como na próstata, tecido mamário e no cólon, mas, principalmente nos túbulos renais proximais, sob a ação da enzima CYP27B1 (1 α -hidroxilase) no carbono 1, formando a forma ativa da vitamina D a 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D₃] conhecida como calcitriol (JUNG et al, 2012; WHITE, 2012). A regulação da síntese desta isoforma da vitamina D é controlada pelo paratormônio (PTH), pelos níveis de fosfato, bem como de cálcio séricos (SCHUCH,2009).

Receptores de vitamina D

Os efeitos biológicos do calcitriol são mediados pelos receptores de vitamina D (VDR) após a ligação entre eles, que são encontrados, principalmente nos rins, intestino, osso, sistema imune, pâncreas e glândulas paratireóides (SCHUCH,2009). As ações fisiológicas do VDR e seu ligante tem significativo papel imunomodulatório, principalmente na imunidade celular (Th1 e Th17). Até agora foram identificados 7 polimorfismos genéticos do gene VDR: Apal, TaqI e BsmI do final 3', Tru9I, EcoRV entre os exons 8 e 9, FokI do exon 2 e Cdx2 próximo ao exon 2, mas nas publicações em geral são abordados apenas 4: Apal, TaqI, BsmI, e FokI (BARBALHO et al, 2016; DRESNER-POLLAK et al, 2004; GARG et al, 2012; HUGHES et al, 2011; JIMMON et al, 2000; MARTIN et al, 2011; WANG et al, 2014; XUE et al, 2012). Nas células-alvo, a associação da 1,25(OH)₂D com o VDR forma um complexo, que, ao se ligar ao receptor de ácido retinoico, é capaz de induzir uma cascata de reações que culmina na transcrição de genes específicos (WANG et al, 2014).

Não é incomum diferentes populações étnicas apresentarem heterogeneidade fenotípica na apresentação clínica de Crohn. Para justificar esses dados, alguns resultados sugerem que o polimorfismo Apal e TaqI podem ser um marcador genético para a doença inflamatória intestinal. Diferentemente do BsmI e o FokI . (WANG et al, 2014)

Alguns subgrupos analisados do polimorfismo Apal revelaram uma associação significativa com um subtipo de doença de Crohn, enquanto o polimorfismo TaqI revelou associação significativa com colite ulcerativa, especialmente em caucasianos (WANG et al, 2014).

Dosagem de vitamina D

A dosagem de vitamina D é feita a partir da forma 25(OH)D do plasma, visto que é o melhor avaliador do *status* de vitamina D, além ser a forma de vitamina D mais abundante. Os níveis séricos tidos como normais são muito discutidos na literatura e não há consenso em relação ao valor de corte para a definição de “suficiência de vitamina D. KRELA-KAŻMIERCZAK e outros (2015) consideram 2 parâmetros de corte intitulados como deficiência e deficiência grave de vitamina D, sendo definidos como < 30 ng/ml e <10 ng/ml, respectivamente. Segundo as revisões de MOULI (2014) e GARG e outros (2012), há uma definição de insuficiência e deficiência de vitamina D, sendo considerados os valores entre 21 e 29 ng/ml (52,5 nmol/l e 72,5 nmol/l), e <20 ng/ml (50 nmol/l), respectivamente para esta definição (FARRAYE, 2011). Ademais, nestas revisões, a definição dos valores normais são níveis entre 30 e 100 ng/ml. Existem ainda, autores que separam uma outra classificação definida como hipovitaminose D severa, que considera valores < 10 ng/ml (25 nmol/l), e ainda definem valores tóxicos de vitamina D, que seria entre 100 e 150 ng/ml (250 nmol/l e 375 nmol/l) (BASSON, 2014; BRUYN et al, 2014; HASSAN, 2013; REBOUÇAS et al, 2016).

O Consenso Brasileiro da Sociedade de Endocrinologia e Metabologia, publicado em 2014, define como deficiência de vitamina D valores < 20ng/ml e insuficiência como valores entre 20 e 29 ng/ml (MAEDA et al, 2014). No entanto, a diretriz da Sociedade Endócrina reconhece o que vários autores definem como hipovitaminose D, que seriam valores abaixo de 30 ng/ml (HEANEY et al, 2011; HEANEY, 2013; HOLICK, 2007; HOLICK et al, 2011; HOLICK et al, 2012; VIETH, 2007). Ademais, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda que os níveis séricos de vitamina D sejam mantidos acima de 30 ng/ml para as populações de alto risco, em especial indivíduos que possuam doenças osteometabólicas (MAEDA et al, 2014).

Vitamina D e metabolismo ósseo

A 1,25(OH)D estimula a absorção intestinal de cálcio e fósforo, além de estimular a reabsorção de cálcio renal. Sendo assim, a vitamina D é de extrema importância para manutenção do tecido ósseo (CHRISTAKOS, 2003; HOLICK, 2011).

Vitamina D e imunidade

A vitamina D também possui um importante papel na imunidade tanto inata quanto adaptativa, inibindo a proliferação celular e uma resposta imunológica inadequada (HOLICK, 2011; SKAABY et al, 2015; WHITE, 2011). A 1,25(OH)D aumenta a tolerância das células dendríticas, além de estimular a função das células T reguladoras, essenciais para a tolerância aos antígenos, modulando a resposta imunológica (ADORINI, 2009; BAEKE et al, 2010).

A vitamina D possui papel de imunomodulador, mais especificamente de supressão imunológica, tendo, portanto, relevância ao se tratar de doenças autoimunes (SKAABY et al, 2015). Diversos artigos científicos já demonstraram a hipovitaminose D como fator de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes, dentre elas a Doença de Crohn (ARNSON et al, 2007; PLUDOWSKI et al, 2013; SZODORAY et al, 2008).

A ativação inadequada do sistema imunológico resulta em doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, esclerose múltipla e Doença de Crohn, na qual há resposta dirigida à auto antígenos que leva, conseqüentemente, à inflamação e dano tecidual (DANKERS et al, 2016).

Além disso, a vitamina D tem um significativo papel na resposta imunológica. Foram identificados receptores de vitamina D nos leucócitos (VDR), na pele, nas plaquetas, no pâncreas e em vários tecidos que não tem correlação com a manutenção da homeostase mineral, possibilitando nova compreensão a respeito da função da vitamina D como um importante sistema imunorregulador (DADAEI et al, 2015; REBOUÇAS et al, 2016; YANG et al, 2013).

A vitamina D entra nas células do sistema imune por difusão e é ativada por 1 α -hidroxilase em (vitamina D3) e (vitamina D2). Formando um complexo que quando se ligam ao receptor de vitamina D, ativa genes de transcrição que agem na resposta imune celular através da inibição das células T suprimidas, as células TH1 e TH7, determinando assim a redução da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ , IL-2, IL-12 e IL-17 (DADAEI et al, 2015; REBOUÇAS et al, 2016; YANG et al, 2013).

Vitamina D e a autoimunidade

Além disso, o efeito inibitório a essas células ativa o complexo com a proteína carreadora de vitamina D e estimula a proliferação de células T regulatórias, recuperando a homeostase do sistema gastrointestinal (REBOUÇAS et al, 2016). Está, portanto, positivamente envolvida na manutenção e restauração da homeostasia imune, podendo ser útil no tratamento da doença inflamatória crônica (DADAEI et al, 2015).

Tanto a vitamina D quanto o VDR são necessários para a manutenção da função normal de dois tipos de linfócito T intraepiteliais regulatórios: os natural killers (iNKT) e as células CD4/CD8 α . Estudos experimentais demonstram que na falta de vitamina D e VDR doenças inflamatórias do intestino ocorrem, fazendo com que haja sinalização para liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IFN- γ (DADAEI et al, 2015).

Em particular a vitamina D é crítica para o controle de doenças mediadas pelos linfócitos TH1 e TH17. Incluindo doença inflamatória do intestino (YANG et al, 2013).

Antígenos e toxinas são capazes de desencadear respostas imunes causando inflamação, que, quando não cessa, pode levar a doenças crônicas como a doença inflamatória intestinal (IBD), esse fato torna o controle da carga e composição microbiana um fator fundamental na regulação de respostas imunes locais. (DIMITROV et al, 2017), portanto a homeostase intestinal depende da interação de diversos fatores. Nesse sentido, a sinalização da vitamina D atua na homeostase entérica (DIMITROV et al, 2017, GEREMIA et al, 2014; YATSUNENKO et al, 2012) melhorando a função do epitélio intestinal como barreira, (LIU et al, 2013) e diminuindo a apoptose de enterócitos em áreas onde a inflamação encontra-se presente (LIU et al, 2013; DU et al., 2015).

Hipovitaminose D

Estima-se que 20-100% dos Americanos, Canadenses, Europeus (principalmente os idosos) têm hipovitaminose. Crianças, adultos jovens e adultos tem risco equivalente de apresentarem deficiência e insuficiência (CHRISTAKOS et al, 2003).

A deficiência de vitamina D é comum na Austrália, África, América do Sul, Índia, Oriente Médio (CHRISTAKOS et al, 2003).

Mais da metade dos adolescentes hispânicos e afroamericanos, 48% das pré-adolescentes brancas têm níveis séricos de vitamina D 20 ng/ml. 42% das garotas afroamericanas e mulheres de 15-49 anos, nos EUA, têm níveis séricos de vitamina D inferiores a 15 ng/ml ao final do inverno. Até mesmo grávidas e lactentes que fazem uso de suplementação de vitamina D tem risco elevado de deficiência dessa vitamina (CHRISTAKOS et al, 2003; HOLICK, 2007; IOM, 2011; GREENE et al, 2011).

Doença de Crohn e hipovitaminose D

A hipovitaminose D ocorre em doenças inflamatórias intestinais, a exemplo da Doença de Crohn, devido a uma combinação de diversos fatores, tais como ingestão reduzida, disabsorção/má absorção de vitamina D e exposição reduzida aos raios UV (JONES et al, 2008).

Na DII experimental, utilizando ratos com IL-10 inativada (*knockout*), a deficiência de vitamina D mostrou acelerar a doença, com aparecimento mais precoce de diarreia e caquexia, além de maior mortalidade. Por outro lado, o tratamento com $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ preveniu o aparecimento dos sintomas, além de reduzir sua progressão e gravidade.

Doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal, de caráter inflamatório crônico, sem cura com períodos de remissão e exacerbação (SALVIANO et al, 2007). Com aspectos não completamente elucidados à respeito da etiologia (DADAEI et al, 2015; LICHTENSTEIN, 2009;).

A DC, devido ao processo inflamatório e lesivo da mucosa intestinal, frequentemente gera síndromes disabsortivas (menor ingestão, má absorção e perdas gastrointestinais), que estão associadas à carência de micronutrientes (LICHTENSTEIN, 2009; SALVIANO et al, 2007).

Atualmente a etiologia aceita para definição dessa doença é multifatorial, tendo como fatores mais importantes os imunes, genéticos, alimentares, ambientais (LICHTENSTEIN, 2009).

Das alterações genéticas já avaliadas existem três alterações principais: alterações nos genes pró e anti-apoptóticos, alterações nos elementos de sinalização da via da IL-23 e alterações do NOD2 (Nucleotide Oligomerization Domain 2). A NOD2 correlaciona ao reconhecimento bacteriano por meio de peptideoglicanos. Alterações neste gene estão fortemente associadas à resposta imune excessiva à microbiota endógena. (DERETIC et al, 2009; JUNG et al, 2012).

Deficiência de vitamina D e VDR tem demonstrado exacerbar, experimentalmente em ratos, a doença inflamatória do intestino.

Estudos genômicos do VDR tem demonstrado que polimorfismos nos genes que codificam esse receptor estão associados com o aumento da suscetibilidade para doença de Crohn (DADAEI et al, 2015).

A partir disso, alguns estudos tem avaliado os efeitos terapêuticos do tratamento com vitamina D3, 1(OH)D3 ou 1- α -calcidiol. O tratamento de ratos com vitamina ativa D3 (1,25(OH)2D3 ou calcitriol inibiu o desenvolvimento de doença inflamatória do intestino (DII) experimentalmente. (DADAEI et al, 2015; YANG et al, 2013)

Incidência de Crohn

A incidência de DC é maior no hemisfério norte, principalmente em países industrializados. Tem início de 10 a 30 anos, com pico aos 20-30 anos. (COSNES, 2011; LICHTENSTEIN et al, 2009;))

Tem leve predomínio em mulheres -1.8:1-, raça branca, regiões urbanas e classes econômicas mais altas. Nos últimos 50 anos houve um aumento relativamente constante da incidência da DC (BERNSTEIN et al, 2010; LICHTENSTEIN et al, 2009;).

A incidência varia conforme a região: Austrália (29.3 por 100,000 habitantes), Canadá (20.2 por 100,000), Norte da Europa (10.6 por 100,000).

A prevalência varia por região. A maior prevalência reportada foi na Nova Escócia, Canadá (319 por 100,000 habitantes).(COSNES et al, 2011)

Regiões com prevalência de doença de Crohn 133-198.5 por 100,000 habitantes: Canada (Columbia britânica, Manitoba), Dinamarca (Copenhage,

County), Nova Zelândia (Cantebury, County), Suécia (Orebro), Estados Unidos (Olmsted County, Minnesota) (COSNES et al, 2011) .

Regiões com prevalência de doença de Crohn de 40-52.9 por 100,000 habitantes: Canadá (Alberta), Hungria e Itália (COSNES et al, 2011).

Regiões com prevalência de doença de Crohn menor que 25 por 100,000 habitantes: Japão (21.2 por 100,000 habitantes), Romênia (8.3 por 100,000 habitantes) e Coreia do Sul (11.2 por 100,000 habitantes)(COSNES et al, 2011).

Fatores de risco para doença de Crohn

Dentre os fatores de risco associados a doença de Crohn estão história familiar, sedentarismo, antibióticos, tetraciclina, infecções (ex: Salmonella, paratuberculose). Dentre os possíveis fatores de risco estão: tabagismo, alimentação, hipótese da higiene, vida urbana, alta concentração de ferro na água, apendicectomia, vacinações, uso de AINES, uso de contraceptivos, deficiência de vitamina D (ANANTHAKRISHNAN et al, 2014; ANANTHAKRISHNAN et al, 2013; COSNES et al, 2011; KALLA et al 2014; PAPPA et al, 2011; WANG et al, 2014)

Quadro clínico da doença de Crohn

A apresentação clínica caracteriza-se por sintomas característicos [dor abdominal (em quadrante inferior direito ou periumbilical), diarreia noturna ou crônica (com possibilidade de sangue, muco, urgência ou incontinência), febre e perda de peso] (BERNSTEIN et al, 2010; LICHTENSTEIN et al, 2009).

A DC pode estar associada à outras patologias tais como: esclerose múltipla, perda auditiva neurossensorial, psoríase, artrite (poliarticular e pauciarticular), tireoidite de Hashimoto, urolitíase, asma, vasculite, miocardite e pericardite, hepatite auto-imune, doença celíaca e nefrite (BERNSTEIN et al, 2010; KALLA et al, 2014; LICHTENSTEIN et al, 2009).

A doença pode ter apresentação insidiosa ou aguda com sintomas sistêmicos como febre, taquicardia, náuseas e vômitos ou manifestações extra-intestinais (anormalidades do sistema musculoesquelético, artropatia axial ou periférica, hipercoagulabilidade, episclerite, espondiloartrites, artrites periféricas, inflamações oculares e manifestações cutâneas), sendo que 10% podem apresentar fístulas,

fissuras e/ou abcessos perianais no momento do diagnóstico (CARDOZO, 2015; LICHTENSTEIN et al, 2009).

Diagnóstico

Pode-se suspeitar de DC na presença dos sintomas característicos e sinais de inflamação, tais como aumento da velocidade de hemossedimentação, aumento de proteína C reativa ou calprotectina fecal. O diagnóstico pode ser confirmado por radiologia, endoscopia e exame histológico. Dentre as características endoscópicas e radiológicas tem-se: lesões assimétricas, transmuralis, descontínuas acometendo principalmente íleo e cólon do lado direito, úlceras profundas, fissuras, aparência de paralelepípedos e em geral poupando a região retal. Dentre as histopatológicas: inflamação granulomatosa, inflamação transmural, fissuras ou úlceras aftosas (BERNSTEIN et al, 2010; KALLA et al, 2014; SANDBORN, 2014). A ileocolonosopia é recomendável principalmente para pacientes virgens de tratamento, e é um exame com boa acurácia diagnóstica. Sendo a ileocolonosopia com biópsia o exame de escolha. Por meio desse é possível classificar a atividade da DC pela escore de Rutgeerts que avalia a presença de úlceras aftosas, úlceras, ileíte aftoide, eritema e estenose. Classificando os achados de 0 a 5. (MAGRO et al, 2013).

O exame sorológico é fundamental embora anticorpos contra *Saccharomyces cerevisiae*, CBir1, OmpC não revelam resultados suficientemente sensíveis ou específicos para definir o diagnóstico, a dosagem de autoanticorpo ASCA positivo com p-ANCA negativo apresenta 97% de especificidade e 49% de sensibilidade para o diagnóstico de DC (KRELA-KAŻMIERCZAK et al, 2015).

Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais incluem: Infecções intestinais, tais como Ileocolite (por *Salmonella*), shigelose, enterocolite, colite (por *Clostridium difficile* ou citomegalovírus), amebíase, tuberculose (em áreas de alta prevalência), infecção por HIV (em pacientes de risco). (BERNSTEIN et al, 2010; KALLA et al, 2014; SANDBORN, 2014).

Classificação de Montreal e CDAI

O CDAI (*Clinical disease activity index*) é uma ferramenta utilizada para quantificar os sintomas dos pacientes portadores de Doença de Crohn e, assim, é útil para definir exacerbação ou remissão da doença, quando $CDAI \leq 150$. Desta forma, pela avaliação dos sintomas (ANEXO 2), pode-se classificar a atividade da doença em 3 categorias (GAJENDRAN, 2017):

Leve (CDAI 150-220): Sem presença de características de obstrução, febre, desidratação, massa abdominal. CRP em geral apresenta-se elevado. Paciente ambulatorial, perda de peso inferior a 10% (GAJENDRAN et al, 2017).

Moderado (CDAI 220-450). Geralmente apresenta vômitos intermitentes, perda ponderal superior a 10%, sensibilidade abdominal, massa abdominal palpável, sem obstrução (GAJENDRAN et al, 2017).

Grave (CDAI > 450) Os pacientes manifestam sintomas apesar de terapia intensiva. Apresentam IMC <18 ou têm evidência de obstrução ou abscesso.

Considera-se que houve resposta do paciente, quando existe redução de CDAI em 100 pontos a partir da linha de base (CDAI-100) ou em estudos mais flexíveis, 70 pontos a partir da linha de base (CDAI-70) (GAJENDRAN et al, 2017).

Remissão é definida quando $CDAI \leq 150$, nesses casos a avaliação da manutenção da remissão deve ter duração mínima de 12 meses (GAJENDRAN et al, 2017).

Caso durante esse acompanhamento o paciente apresente sintomatologia, considera-se como recaída. Essa pode ser constatada por exames laboratoriais, de imagem ou endoscopia (GAJENDRAN et al, 2017).

A classificação de Montreal é uma revisão da classificação de Vienna, que já considerava 3 parâmetros predominantes: idade de início (A), localização da doença (L) e comportamento da doença (B). No entanto, a classificação de Montreal possui algumas modificações dentro desta categoria, conforme ilustrado no ANEXO 1 (GAJENDRAN et al, 2017).

METODOLOGIA

Tipo de estudo:

O delineamento do estudo é do tipo observacional descritivo transversal prospectivo. Desenvolveu-se no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais das Unidades de Coloproctologia e Gastreenterologia do Hospital de Base do Distrito Federal no intervalo de tempo de junho de 2016 a junho de 2017.

Amostra:

Amostra composta por 100 participantes, sendo o critério de abordagem da fase de seleção do estudo em pacientes com DC ativa (Crohn's Disease Activity Index >150).

Critérios de inclusão:

1- Pacientes com DC com doença de intestino delgado ou cólon como local primário.

2-Pacientes entre 18 e 70 anos, de ambos os sexos.

Critérios de Exclusão:

1- Uso prévio e continuado de Vitamina D com > 2000UI/dia oral.

2- Pacientes Grávidas ou em lactação.

3-Presença de Malignidade.

4- Pacientes com nefropatia.

5- Doenças concomitantes diagnosticadas como má-absorção

6- Cirurgias prévias para DC com ressecção de áreas intestinais

7- Uso de corticoterapia nos últimos três meses.

8- Hiperparatireoidismo primário.

9- Uso de fármacos inibidores de reabsorção óssea.

Recrutamento e Coleta de Dados:

Os pacientes participantes serão solicitados a entrar na pesquisa após as consultas regulares nas unidades de Gastreenterologia e Coloproctologia no Hospital de Base do Distrito Federal. Após o termo de consentimento livre e esclarecido

(APÊNDICE 01) assinado, serão calculados o CDAI (Crohn's Disease Activity Index) e verificados os critérios de inclusão e exclusão.

A coleta de dados foi feita a partir dos dados obtidos em um formulário (APÊNDICE 02) preenchido com os dados epidemiológicos do paciente. Após o início deste seguimento, foi solicitada dosagem sérica de vitamina D - 25(OH) - pela metodologia de quimioluminescência, e orientado para que eles fossem encaminhados para o Centro de Atendimento à Comunidade (CAC) do UniCEUB para coleta de amostra sanguínea e subsequente dosagem.

Análise Estatística:

Os resultados obtidos no estudo serão descritos por médias, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões. Para a comparação da expressão de duas variáveis será usado o teste "t" de Student para amostras pareadas e o teste de Mann-Whitney para não paramétricos.

Considerações Éticas:

A coleta de sangue possui os riscos conhecidos de: hematoma local, dor, formação de equimoses e raramente infecção superficial das veias.2- Em decorrência de novas perguntas acrescentadas a consulta, poderemos aumentar o tempo para cada paciente.3- Os dados embora sigilosos, possuem riscos de exposição para os participantes de pesquisa. Todos os pacientes serão esclarecidos sobre o trabalho e serão solicitados a assinar o termo de consentimento (TCLE) conforme a resolução 466/2012.

Cronograma

| Atividade | Data início | Data de término |
|-----------------------|--------------------|------------------------|
| Elaboração do projeto | ago/2016 | set/2016 |
| Submissão ao CEP | set/2016 | out/2016 |
| Coleta de dados | out/2016 | fev/2017 |
| Análise dos dados | fev/2017 | abr/2017 |

| | | |
|-------------------------|----------|----------|
| Elaboração e Editoração | abr/2017 | mai/2017 |
| Revisão para publicação | mai/2017 | jun/2017 |

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A coleta de dados teve início em Março de 2017 até agosto de 2017.

Em relação ao cronograma inicialmente proposto, houve algumas alterações:

1. Janeiro e fevereiro, reformulação da amostra
2. Coleta de dados de março a agosto
3. Análise estatística maio a agosto
4. Direcionamento dos pacientes ao ambulatório de pesquisa clínica

Ao total foram incluídos para solicitação de dosagem 63 pacientes, no entanto até o momento da elaboração do relatório final, apenas 9 pacientes retornaram com resultados. A amostra abaixo do esperado reflete dificuldades técnicas que surgiram no desenvolvimento da pesquisa, tais como:

- I. Atraso para aprovação do trabalho pelo comitê de ética do hospital de Base e Fepecs
 - I. Captação de pacientes dentro dos critérios de inclusão insuficiente.
 - II. Captação de pacientes do grupo controle impossibilitada.
 - III. Análise dos pacientes por protocolo eletrônico gerou vários itens não analisados, neste caso os pacientes foram analisados em ambulatório próprio
 - IV. Não entrega da solicitação de materiais adequadamente preenchida em tempo
 - V. Redimensionamento da amostra
 - VI. Não utilização da verba fornecida pelo UniCEUB, com conseqüente deficiência orçamentária
 - VII. Disponibilidade dos pacientes para a dosagem de vitamina D incompatível
 - a. Financeira
 - b. Temporal
- VIII. Logística do referenciamento para o laboratório inicialmente selecionado para a pesquisa inadequada

- IX. Necessidade de mudança de laboratório
- X. Dosagem de vitamina D não realizada na rede pública
- XI. Custo da dosagem para os pacientes
- XII. Tempo elevado para entrega dos resultados pelo laboratório
- XIII. Demora para entrega dos resultados pelo paciente
- XIV. Perda do seguimento dos pacientes
- XV. Desistência dos pacientes

Dos 9 pacientes avaliados, 7 (77,7%) eram do sexo feminino, 2 (22,3%) do sexo masculino, com média de idade de 41,4 anos. No estudo a etnia parda predominou em relação a branca, sendo essas as duas únicas etnias apresentadas no trabalho.

O nível sérico de vitamina D médio encontrado foi 29,86 ng/mL, com desvio-padrão de 11,03, sendo o valor máximo de vitamina D sérica de 47,47ng/mL e o mínimo 9,80 ng/mL. Tendo como tempo de doença média de 9,88 anos.

O índice de montreal A predominante foi de superior ou igual a L3. Tendo valor mínimo L2 e máximo L3-L4. (SATSANGI et al 2006)

Quanto ao CDAI o valor máximo encontrado foi 389,00 e o menor de 44,00, tendo como média 198,44.

Dado os valores de vitamina D medidos nos pacientes e sabendo da convenção de que valores inferiores a 30 ng/dl representam hipovitaminose D, podemos então inferir do nosso conjunto amostral que 4 dos nossos 9 pesquisados possuíam hipovitaminose, o que nos dá uma probabilidade p de 44% ou $p=0,44$ de um paciente aleatório apresentar hipovitaminose D.

A partir da tabulação dos dados foi observado que os níveis séricos de vitamina D apresentaram relação inversamente proporcional aos níveis de gravidade da classificação de Montreal. Com relação à classificação de montreal, a média de vitamina D para pacientes enquadrados em L2 foi de 25,59; para pacientes L3 foi de 30,38, para L3-L4, podendo-se observar como pode ser identificado no Gráfico 1.

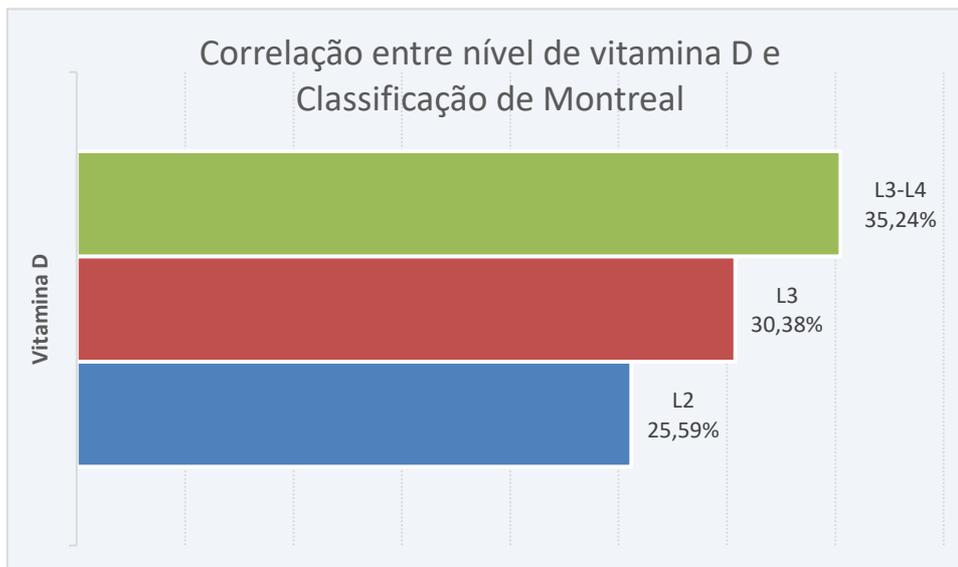


Gráfico 1: Correlação dos níveis de vitamina D com a atividade da doença

Devido ao pequeno espaço amostral foi possível analisar individualmente cada paciente, como pode se ver no Gráfico 2. Classificando-se a partir de Montreal:

Em L2 quanto maior os níveis séricos de vitamina D maior o índice de atividade da doença.

- Paciente I: nível sérico de vitamina D 23,17ng/ml, CDAI: 53,
- Paciente II: nível sérico de vitamina D 23,59 ng/ml, CDAI 117
- Paciente III: nível sérico de vitamina D 30,00 ng/ml, CDAI 267

Em L3 em geral (exceção de um paciente) quanto menor os níveis séricos de vitamina D maior o índice de atividade da doença

- Paciente IV: nível sérico de vitamina D 9,8 ng/ml, CDAI: 240,
- Paciente V: nível sérico de vitamina D 30,11 ng/ml, CDAI 391
- Paciente VI: nível sérico de vitamina D 38,20 ng/ml, CDAI 80
- Paciente VII: nível sérico de vitamina D 43,40 ng/ml, CDAI 389

(exceção)

Em L3-L4 os níveis séricos de vitamina D foram diretamente proporcionais ao índice de atividade da doença.

- Paciente IV: nível sérico de vitamina D 23,00 ng/ml, CDAI: 44

- Paciente V: nível sérico de vitamina D 47,47 ng/ml, CDAI 205

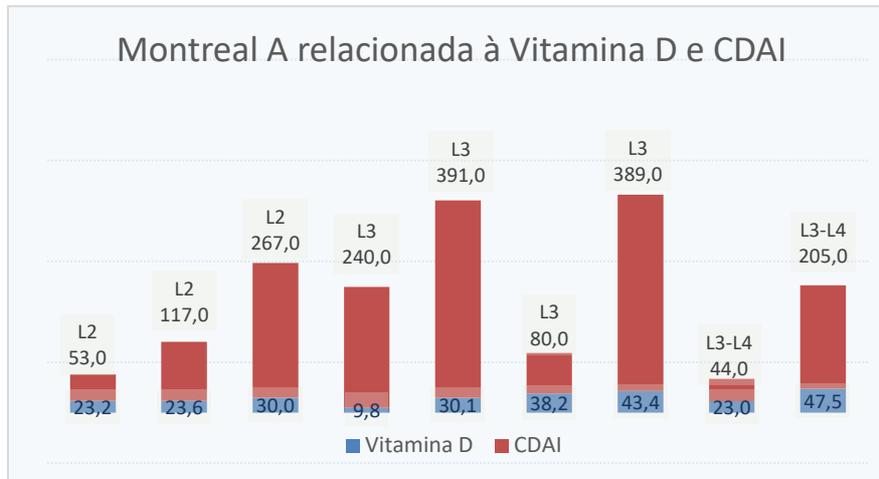


Gráfico 2: perfil individual da relação do índice de montreal com níveis de vitamina D e CDAI

A partir da classificação montreal, quando se analisa os perfis da vitamina D e CDAI, é possível observar diferentes linhas de tendência, que se apresentam com tendências diferentes das esperadas de acordo com a literatura (GAJENDRAN et al, 2017).

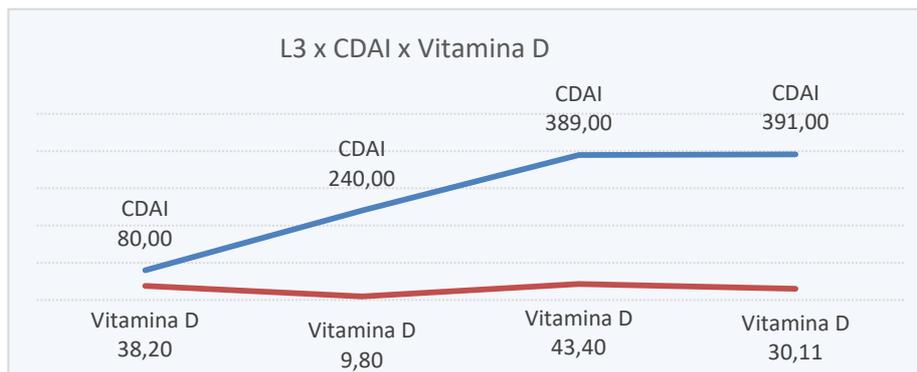
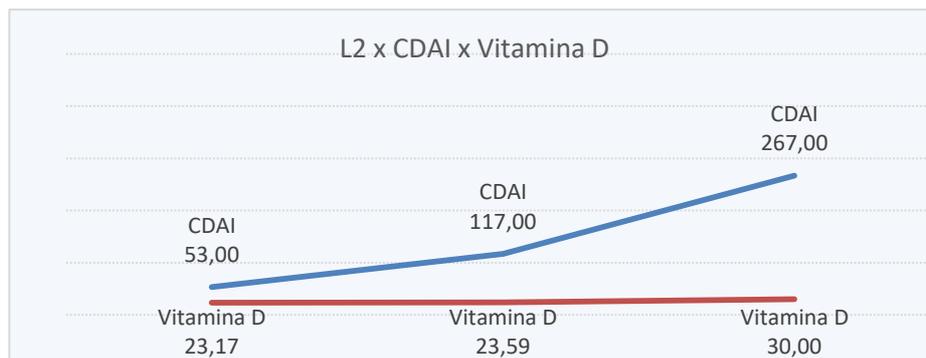
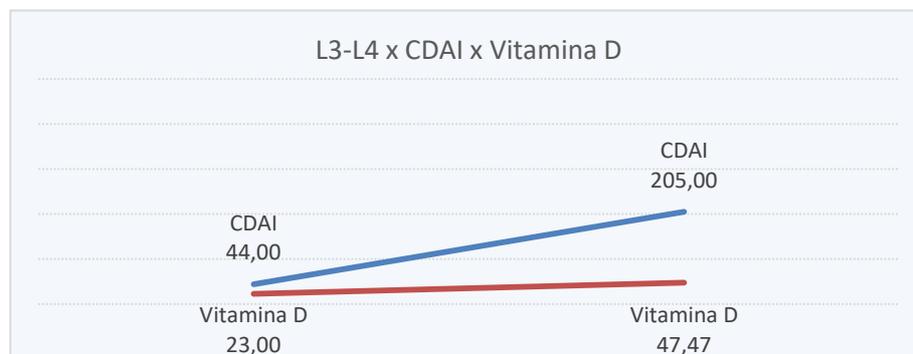


Gráfico 3 Linhas de CDAI e vitamina D em montreal L2

Gráfico 4 Linhas de CDAI e vitamina D em montreal L3

Gráfico 5 Linhas de CDAI e vitamina D em montreal L3-L4

Foi evidenciado maior prevalência de hipovitaminose D em pacientes pardos, dado não compatível com a literatura utilizada para o estudo (BERNSTEIN et al, 2010; LICHTENSTEIN et al, 2009;). Em pacientes brancos a média de vitamina D foi superior à 38,01 ng/ml, o que não caracteriza níveis baixos de D; já em pacientes de



etnia parda a média foi de 25,78 ng/dl, como pode ser visto no Gráfico 6 (HEANEY et al, 2011; HEANEY, 2013; HOLICK, 2007; HOLICK et al, 2011; HOLICK et al, 2012; VIETH, 2007).

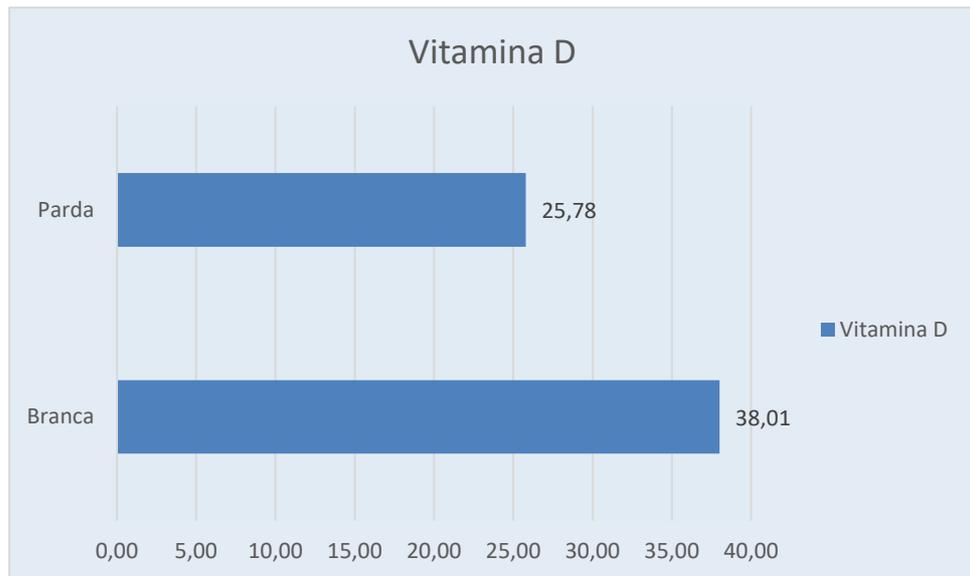


Gráfico 6 nível sérico de vitamina D por etnia

Embora, devido a valores heterogêneos em relação às dosagens de vitamina D e do tempo de doença, quando analisado a linha de tendência dos valores séricos de vitamina D, pode-se observar aumento com o tempo de doença, no gráfico 7. Também não compatível com o exposto na literatura, na qual se espera uma redução desses níveis (GAJENDRAN et al, 2017).

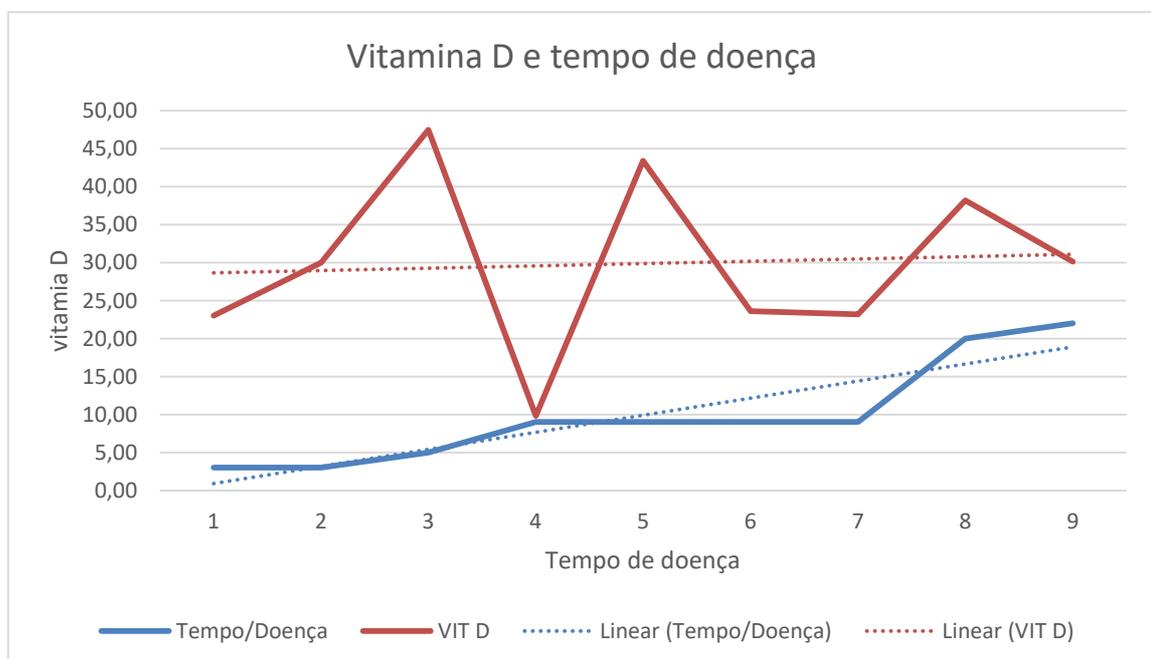


Gráfico 7 relação da vitamina D com o tempo de doença

Observou-se que a média do nível sérico de vitamina D em mulheres foi de 28,30 ng/ml, podendo ser classificada como hipovitaminose, enquanto a do sexo masculina foi 35,32 ng/ml.

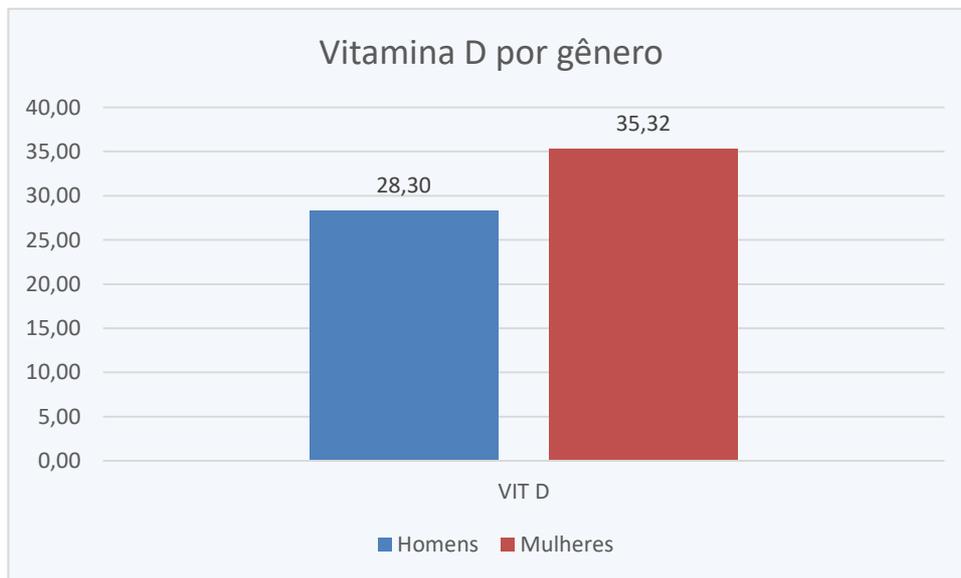


Gráfico 8 níveis séricos de vitamina D por gênero

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A média sérica encontrada foi de 29,86 ng/ml. Devido ao n reduzido não foi possível analisar com significância a prevalência de baixos níveis séricos de vitamina D como evidenciado na literatura, pois não há um consenso entre os autores, quando se trata de valores entre 29 e 30 ng/ml (FARRAYE, 2011; GARG et al, 2012; MOULI, 2014).

Há uma maior proporção de pacientes do sexo feminino, compatível com os dados epidemiológicos encontrados na literatura. (BERNSTEIN et al, 2010; LICHTENSTEIN et al, 2009;). Já a média de idade (41,4 anos) é superior à descrita na literatura 10 a 30 anos.

São necessários estudos populacionais mais abrangentes para determinar os valores de normalidade, insuficiência e hipovitaminose D na população específica do Distrito federal, visto que há variações do perfil sérico de vitamina D conforme a latitude. Não obstante, ainda são necessários estudos com grupo controle e uma amostra maior para elevar a significância dos dados encontrados.

Tal estudo é fundamental, pois permite entender melhor a fisiopatologia da doença de Crohn e seus determinantes. Isso contribui para estudos futuros visando a melhora do prognóstico e da qualidade de vida desses pacientes, haja visto o caráter crônico da doença.

Limitações do estudo

As limitações do estudo incluem o pequeno espaço amostral o que pode levar a erros estatísticos do tipo 2 e dificultar o modelo de análise retrospectiva.

A maioria dos pacientes teve apenas uma amostra analisada, portanto, as associações observacionais não provam causalidade.

Não obstante o trabalho também apresentou viés de coleta, devido à dosagem realizada em laboratórios diferentes.

REFERÊNCIAS

1. ADORINI, Luciano; PENNA, Giuseppe. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. **Human immunology**, v. 70, n. 5, p. 345-352, 2009.
2. ALHAGAMHMAD, Mofatah H. et al. An update of the role of nutritional therapy in the management of Crohn's disease. **Journal of gastroenterology**, v. 47, n. 8, p. 872-882, 2012.
3. ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. et al. Association between reduced plasma 25-hydroxy vitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 5, p. 821-827, 2014.
4. ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 19, n. 9, p. 1921, 2013.
5. ANDREASSEN, H. et al. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 33, n. 10, p. 1087-1093, 1998.
6. ARNSON, Yoav; AMITAL, Howard; SHOENFELD, Yehuda. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 66, n. 9, p. 1137-1142, 2007.
7. BAEKE, Femke et al. Vitamin D: modulator of the immune system. **Current opinion in pharmacology**, v. 10, n. 4, p. 482-496, 2010.
8. BARBÁCHANO, Antonio et al. The endocrine vitamin D system in the gut. **Molecular and cellular endocrinology**, 2016.
9. BARBALHO, Sandra Maria et al. Reflections About Inflammatory Bowel Disease and Vitamins A and D. **Journal of medicinal food**, v. 19, n. 12, p. 1105-1110, 2016.
10. BARGER-LUX, M. J. et al. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. **Osteoporosis International**, v. 8, n. 3, p. 222-230, 1998.
11. BASSON, Abigail. Vitamin D and Crohn's disease in the adult patient: a review. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 4, p. 438-458, 2014.
12. BERNSTEIN, Charles N. et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. **Inflammatory bowel diseases**, v. 16, n. 1, p. 112-124, 2010.
13. BLUM, Miriam; DALLAL, Gerard E.; DAWSON-HUGHES, Bess. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 27, n. 2, p. 274-279, 2008.
14. BOLLAND, Mark J. et al. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 7, p. 573-580, 2014.
15. BOLLAND, Mark J.; GREY, Andrew; REID, Ian R. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 11, p. 4265-4272, 2014.
16. BOUILLON, Roger et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin

- D receptor null mice. **Endocrine reviews**, v. 29, n. 6, p. 726-776, 2008.
17. BOUKERCHA, Aziza et al. NOD2/CARD15 gene mutations in North Algerian patients with inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 25, p. 7786, 2015.
 18. BRUYN, Jessica R. de et al. Vitamin D deficiency in Crohn's disease and healthy controls: A prospective case-control study in the Netherlands☆. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 10, p. 1267-1273, 2014.
 19. CANTORNA, Margherita T. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 69, n. 3, p. 286-289, 2010.
 20. Cardozo W Sobrado C. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. 2nd ed. São Paulo: Manole; 2015.
 21. CHRISTAKOS, Sylvia et al. New insights into the mechanisms of vitamin D action. **Journal of cellular biochemistry**, v. 88, n. 4, p. 695-705, 2003.
 22. CLAYBURGH, Daniel R.; SHEN, Le; TURNER, Jerrold R. A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. **Laboratory investigation**, v. 84, n. 3, p. 282, 2004.
 23. COSNES, Jacques et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, v. 140, n. 6, p. 1785-1794. e4, 2011.
 24. COWAN, F. J. et al. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia. **Archives of disease in childhood**, v. 76, n. 4, p. 325-329, 1997.
 25. DADAEI, Tahereh et al. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- α serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. **Gastroenterology and Hepatology from bed to bench**, v. 8, n. 1, p. 49, 2015.
 26. DANKERS, Wendy et al. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. **Frontiers in immunology**, v. 7, 2016.
 27. DE CASTRO, L. C. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55, n. 8, p. 566-75, 2011.
 28. DERETIC, Vojo. Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease. **Digestive Diseases**, v. 27, n. 3, p. 246-251, 2009.
 29. DIMITROV, Vassil; WHITE, John H. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 2017.
 30. DRESNER-POLLAK, Rivka et al. The Bsm I vitamin D receptor gene polymorphism is associated with ulcerative colitis in Jewish Ashkenazi patients. **Genetic testing**, v. 8, n. 4, p. 417-420, 2004.
 31. DRISCOLL, R. H. et al. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 83, n. 6, p. 1252-1258, 1982.
 32. DU, Jie et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D Protects Intestinal Epithelial Barrier by Regulating the Myosin Light Chain Kinase Signaling Pathway. **Inflammatory bowel diseases**, v. 21, n. 11, p. 2495-2506, 2015.
 33. EL-MATARY, Wael; SIKORA, Sheena; SPADY, Donald. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. **Digestive diseases and sciences**, v. 56, n. 3, p. 825-829, 2011.

34. 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. **Inflammatory bowel diseases**, v. 17, n. 10, p. 2116-2121, 2011.
35. FROICU, Monica; CANTORNA, Margherita T. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. **BMC immunology**, v. 8, n. 1, p. 5, 2007.
36. GAJENDRAN, Mahesh et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, 2017.
37. GAJENDRAN, Mahesh et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, 2017.
38. GARG, M. et al. vitamin D and inflammatory bowel disease—established concepts and future directions. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 36, n. 4, p. 324-344, 2012.
39. GEREMIA, Alessandra et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmunity reviews**, v. 13, n. 1, p. 3-10, 2014.
40. GOMME, Peter T.; BERTOLINI, Joseph. Therapeutic potential of vitamin D-binding protein. **Trends in biotechnology**, v. 22, n. 7, p. 340-345, 2004.
41. GREENE-FINESTONE, L. S. et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. **Osteoporosis international**, v. 22, n. 5, p. 1389-1399, 2011.
42. HAM, Maggie et al. Vitamin D levels in adults with Crohn's disease are responsive to disease activity and treatment. **Inflammatory bowel diseases**, v. 20, n. 5, p. 856, 2014.
43. HANAUER, Stephen B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. **Inflammatory bowel diseases**, v. 12, n. 5, 2006.
44. HARPAVAT, Manisha et al. Altered bone mass in children at diagnosis of Crohn disease: a pilot study. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 40, n. 3, p. 295-300, 2005.
45. HARRIES, A. D. et al. Vitamin D status in Crohn's disease: association with nutrition and disease activity. **Gut**, v. 26, n. 11, p. 1197-1203, 1985.
46. HASSAN, Vossoughinia et al. Association between serum 25 (OH) vitamin D concentrations and inflammatory bowel diseases (IBDs) activity. **Med J Malaysia**, v. 68, n. 1, p. 34-8, 2013.
47. HEANEY, Robert P. et al. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 3, p. E447-E452, 2011.
48. HEANEY, Robert P. What is vitamin D insufficiency? And does it matter?. **Calcified tissue international**, v. 92, n. 2, p. 177-183, 2013.
49. HEANEY, Robert P.; HOLICK, Michael F. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 3, p. 455-457, 2011.
50. HOLICK, Michael 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, 2011.

51. HOLICK, Michael F. Vitamin D deficiency. **N Engl j Med**, v. 2007, n. 357, p. 266-281, 2007.
52. HUGHES, David J. et al. Common variation in the vitamin D receptor gene and risk of inflammatory bowel disease in an Irish case-control study. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 23, n. 9, p. 807-812, 2011.
53. HUGOT, Jean-Pierre et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. **Nature**, v. 411, n. 6837, p. 599, 2001.
54. INOHARA, Naohiro et al. Host Recognition of Bacterial Muramyl Dipeptide Mediated through NOD2 IMPLICATIONS FOR CROHN' S DISEASE. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 8, p. 5509-5512, 2003.
55. ISSENMAN, Robert M. et al. Longitudinal assessment of growth, mineral metabolism, and bone mass in pediatric Crohn's disease. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 17, n. 4, p. 401-406, 1993.
56. JAHNSEN, J. et al. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 37, n. 2, p. 192-199, 2002.
57. JONES, B. J.; TWOMEY, P. J. Issues with vitamin D in routine clinical practice. 2008.
58. JORGENSEN, Soren Peter 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, 2010.

59. JUNG, Camille et al. Genotype/phenotype analyses for 53 Crohn's disease associated genetic polymorphisms. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e52223, 2012.
60. KALLA, Rahul et al. Crohn's disease. **Bmj**, v. 349, p. g6670, 2014.
61. KARBACH, U.; EWE, K.; DEHOS, H. Antiinflammatory treatment and intestinal α 1-antitrypsin clearance in active Crohn's disease. **Digestive diseases and sciences**, v. 30, n. 3, p. 229-235, 1985.
62. KONGSBAK, Martin et al. The vitamin d receptor and T cell function. **Frontiers in immunology**, v. 4, 2013.
63. KRELA-KAŻMIERCZAK, Iwona et al. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. **Archives of medical science: AMS**, v. 11, n. 5, p. 1028, 2015.
64. LEE, Sung Hee. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. **Intestinal research**, v. 13, n. 1, p. 11-18, 2015.
65. LEICHTMANN, Georges A. et al. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. **The American journal of clinical nutrition**, v. 54, n. 3, p. 548-552, 1991.
66. LICHTENSTEIN, Gary R.; HANAUER, Stephen B.; SANDBORN, William J. Management of Crohn's disease in adults. **The American journal of gastroenterology**, v. 104, n. 2, p. 465, 2009.

67. LIU, Weicheng et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. **The Journal of clinical investigation**, v. 123, n. 9, p. 3983, 2013.
68. MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014.
69. 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, 2013.
70. MARTIN, K. et al. Candidate genes colocalized to linkage regions in inflammatory bowel disease. **Digestion**, v. 66, n. 2, p. 121-126, 2002.
71. MEEKER, Stacey et al. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 933, 2016.
72. MELMED, Gil Y. et al. Quality indicators for inflammatory bowel disease: development of process and outcome measures. **Inflammatory bowel diseases**, v. 19, n. 3, p. 662-668, 2013.
73. MEZQUITA, Raya P. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in populations at risk for osteoporosis: impact on bone integrity. **Medicina clinica**, v. 119, n. 3, p. 85-89, 2002.
74. MISRA, Madhusmita et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. 398-417, 2008.
75. MOLODECKY, Natalie 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, 2012.
76. MORA, J. Rodrigo; IWATA, Makoto; VON ANDRIAN, Ulrich H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. **Nature reviews. Immunology**, v. 8, n. 9, p. 685, 2008.
77. MOULI, Venigalla Pratap; ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. vitamin D and inflammatory bowel diseases. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 39, n. 2, p. 125-136, 2014.
78. NIC SUIBHNE, Treasa 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, 2012.
79. ORDÁS, Ingrid; FEAGAN, Brian G.; SANDBORN, William J. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 10, p. 1079-1087, 2012.
80. ORDÁS, Ingrid; FEAGAN, Brian G.; SANDBORN, William J. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 10, p. 1079-1087, 2012.
81. PANACCIONE, R., COLOMBEL, J.F., LOUIS, E. et al. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis.** 19:1645–1653, 2013.
82. PAPPA, Helen M. et al. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in

- young patients with inflammatory bowel disease: a retrospective study. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 53, n. 4, p. 361, 2011.
83. PAPPA, Helen M. et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. **Pediatrics**, v. 118, n. 5, p. 1950-1961, 2006.
84. PEYRIN-BIROULET, Laurent et al. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. **Inflammatory bowel diseases**, v. 17, n. 1, p. 471-478, 2011.
85. PLUDOWSKI, Pawel et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. **Autoimmunity reviews**, v. 12, n. 10, p. 976-989, 2013.
86. REBOUÇAS, Priscilla Clímaco et al. Hypovitaminosis D in patients with Crohn's disease. **Journal of Coloproctology**, v. 36, n. 2, p. 59-63, 2016.
87. REICH, Krista 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, 2016.
88. REICH, Krista M. et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 17, p. 4934, 2014.
89. ROSEN, Clifford J. Vitamin D insufficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 3, p. 248-254, 2011.
90. ROSS, A. C. et al. IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.
91. ROSS, A. Catherine et al. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011.
92. SALVIANO, Flávia Nunes; BURGOS, Maria Goretti Pessoa de Araújo; SANTOS, Eduila Couto. Perfil socioeconômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internados em um hospital universitário. **Arq. gastroenterol**, v. 44, n. 2, p. 99-106, 2007.
93. SANDBORN, William J. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. **Gastroenterology**, v. 147, n. 3, p. 702-705, 2014.
94. SANDERS, Kerrie M. et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 303, n. 18, p. 1815-1822, 2010.
95. SANTOS-ANTUNES, João et al. The relevance of vitamin D and antinuclear antibodies in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF treatment: a prospective study. **Inflammatory bowel diseases**, v. 22, n. 5, p. 1101-1106, 2016.
96. SATSANGI, J1 et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut**, v. 55, n. 6, p. 749-753, 2006.
97. SCHUCH, Natielen Jacques; GARCIA, Vivian Cristina; MARTINI, Ligia Araújo. Vitamin D and endocrine diseases. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 625-633, 2009.
98. SENTONGO, Timothy 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, 2002.
99. SIEGEL, Corey A.; ALLEN, John I.; MELMED, Gil Y. Translating improved quality of care into an improved quality of life for patients with inflammatory bowel disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 908-912, 2013.
 100. SIFFLEDEEN, Jesse S. et al. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 8, p. 473-478, 2003.
 101. SILVENNOINEN, J. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. **Journal of internal medicine**, v. 239, n. 2, p. 131-137, 1996.
 102. SIMMONS, J. D. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. **Gut**, v. 47, n. 2, p. 211-214, 2000.
 103. SKAABY, Tea et al. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. **Endocrine**, v. 50, n. 1, p. 231-238, 2015.
 104. SZODORAY, P. et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. **Scandinavian journal of immunology**, v. 68, n. 3, p. 261-269, 2008.
 105. TAJIKA, Masahiro et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. **Journal of gastroenterology**, v. 39, n. 6, p. 527-533, 2004.
 106. TALLEY, Nicholas J. et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. **The American journal of gastroenterology**, v. 106, n. S1, p. S2, 2011.
 107. TAVERA-MENDOZA, Luz E.; WHITE, John H. Cell defenses and the sunshine vitamin. **Scientific American**, v. 297, n. 5, p. 62-72, 2007.
 108. THEODORATOU, Evropi et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. **Bmj**, v. 348, p. g2035, 2014.
 109. ULITSKY, Alex et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 308-316, 2011.
 110. VAN GRONINGEN, Lenneke et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. **European Journal of Endocrinology**, v. 162, n. 4, p. 805-811, 2010.
 111. VAN GRONINGEN, Lenneke et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. **European Journal of Endocrinology**, v. 162, n. 4, p. 805-811, 2010.
 112. VICTORIA, Carlos Roberto; SASSAK, Ligia Yukie; NUNES, Hélio Rubens de Carvalho. 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, 2009.
 113. VIETH, Reinhold et al. The urgent need to recommend an intake of

- vitamin D that is effective. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 3, p. 649-650, 2007.
114. VOGELSANG, H. et al. 25-hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 109, n. 17, p. 678-682, 1997.
115. WANG, L. et al. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. **Genet Mol Res**, v. 13, n. 2, p. 2598-2610, 2014.
116. WHITE, John H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 13, n. 1, p. 21-29, 2012.
117. WHITE, John H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 13, n. 1, p. 21-29, 2012.
118. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID 10. **São Paulo (SP): Edusp**, 1994.
119. XUE, Le-Ning et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: A meta-analysis. **Inflammatory bowel diseases**, 2012.
- YANG, Linlin et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. **Clinical and translational gastroenterology**, v. 4, n. 4, p. e33, 2013.
120. YATSUNENKO, Tanya et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. **nature**, v. 486, n. 7402, p. 222, 2012.
121. ZATOR, Zachary 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, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE 01

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ou Requerimento de liberação do TCLE :

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto:

PREVALÊNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA D EM UMA POPULAÇÃO COM DOENÇA DE CROHN NO DISTRITO FEDERAL.

O nosso objetivo é estabelecer qual o nível da Vitamina D em pacientes com a Enfermidade Doença de Crohn.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através de um questionário que você deverá responder no setor de Coloproctologia do HBDF na data combinada com um tempo estimado para seu preenchimento de: 10 min. Não existe obrigatoriamente, um tempo pré-determinado, para responder o questionário. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a).

Será colhido uma amostra sanguínea de aproximadamente 5ml por profissional capacitado para este fim, onde será medido a quantidade de Vitamina D que você possui. Este resultado será entregue e anexado a seu prontuário.

O risco desta coleta são pequenos e consiste em dor local e possibilidade de formação de uma equimose no seu Braço.

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui no Setor de Coloproctologia do HBDF e na Instituição HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL podendo

ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr João Batista Tajra, na instituição HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL telefone: 3315-1544 ou 999417-93 ,no horário: de 7:00 as 12:00h.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura:

Brasília, ____ de _____ de _____

APÊNDICE 02

FORMULÁRIO PARA CADASTRO DO PACIENTE

| | |
|---|----------------|
| Nome do paciente | |
| Idade | |
| Sexo | |
| Etnia | |
| CDAI | |
| Vitamina D (ng/ml) | |
| Peso (em kg) | |
| Altura/IMC (m) | |
| Tempo/Doença | |
| Montreal A | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Uso prévio e continuado de Vitamina D com > 2000UI/dia oral. | SIM() NÃO () |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes Grávidas ou em lactação. | SIM() NÃO () |
| <ul style="list-style-type: none"> • Presença de Malignidade. | SIM() NÃO () |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com nefropatia. | SIM() NÃO () |
| <ul style="list-style-type: none"> • Doenças concomitantes diagnosticadas como má-absorção | SIM() NÃO () |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgias prévias para DC com ressecção de áreas intestinais | SIM() NÃO () |
| <ul style="list-style-type: none"> • Uso de corticoterapia nos últimos três meses. | SIM() NÃO () |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatireoidismo primário. | SIM() NÃO () |
| <ul style="list-style-type: none"> • Uso de fármacos inibidores de reabsorção óssea | SIM() NÃO () |

ANEXOS

ANEXO 01

| Classificação para doença de Crohn Vienna e Montreal | | |
|---|---|--|
| | Vienna | Montreal |
| <i>Idade ao diagnóstico</i> | A1 <40 anos A2 > 40 anos | A1 <16 aos A2 17- 40 anos A3 > 40 anos |
| <i>Localização</i> | L1 Ileal L2 Colônica L3 Ileocolônica L4 Superior | L1 Ileal L2 Colônica L3 Ileocolônica L4 Doença superior isolada |
| <i>Comportamento</i> | B1 Não rigorosa e não penetrante B2 Rigorosa B3 Não penetrante | B1 Não rigorosa e não penetrante B2 Rigorosa B3 Não penetrante P doença perianal modificadora |

Adaptado de GAJENDRAN et al, 2017

ANEXO 02

| Índice de atividade da doença da doença de Crohn (CAI) | | |
|---|---|---------------|
| Variável | Descrição | Multiplicação |
| Número de evacuações líquidas | Soma de 7 dias | ×2 |
| Dor abdominal, graduada de 0 a 3 conforme a severidade | Soma da avaliação de 7 dias | ×5 |
| Bem estar geral graduado de 0 (bem) a 4 (mal) | Soma da avaliação de 7 dias | ×7 |
| Complicações extraintestinais * | 1 ponto adicionada para cada complicação | ×20 |
| Uso de drogas antidiarreicas <ul style="list-style-type: none">• Não=0• Sim=1 | Uso nos últimos 7 dias | ×30 |
| Massa abdominal <ul style="list-style-type: none">• Não = 0• Questionável =2• Definitivo =5 | | ×10 |
| Hematócrito (<i>Esperado – observado</i>) | Observado: <ul style="list-style-type: none">• Homens: 47• Mulheres 42 | ×6 |
| Peso corporal | $[1 - (ideal \div observado)]$ × 100 | ×1 |

*Artrite/artralgia, irite/ulveite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlcera aftosa, fissura anal, abscesso e febre > 37.8 C

Adaptado de GAJENDRAN et al, 2017