



Universidade Federal de Juiz de Fora  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde  
Área de Concentração: Saúde Brasileira

**CAROLINA MACHADO DE OLIVEIRA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA COMPOSIÇÃO  
CORPORAL, FORÇA MUSCULAR E CAPACIDADE AO EXERCÍCIO DE  
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN EM REMISSÃO E  
HIPOVITAMINOSE D: ESTUDO PILOTO DE UM ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO PLACEBO- CONTROLADO, DUPLO-CEGO**

JUIZ DE FORA

2021

**CAROLINA MACHADO DE OLIVEIRA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA COMPOSIÇÃO CORPORAL, FORÇA MUSCULAR E CAPACIDADE AO EXERCÍCIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN EM REMISSÃO E HIPOVITAMINOSE D: ESTUDO PILOTO DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO- CONTROLADO, DUPLO-CEGO**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós – Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração Saúde Brasileira

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli**

**COORIENTADORA: Profa. Dra. Carla Malaguti**

**JUIZ DE FORA**

**2021**

**CAROLINA MACHADO DE OLIVEIRA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA COMPOSIÇÃO CORPORAL, FORÇA MUSCULAR E CAPACIDADE AO EXERCÍCIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN EM REMISSÃO E HIPOVITAMINOSE D: ESTUDO PILOTO DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO- CONTROLADO, DUPLO-CEGO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Profa. Dra. Carla Malaguti- Coorientadora  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Profa. Dr. Carlos Alberto Mourão Junior  
Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Fisiologia- UFJF

---

Profa. Dra. Luciana Dias Chiavegato  
UNIFESP e Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da UNICID

Aos meus pais, Rosangela e Joelson e  
minha irmã, Mariana. Foi por vocês e  
para vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço à Deus, por me permitir chegar aqui com saúde e junto dos meus.

Obrigada muito especial ao meu orientador, professor Dr Julio Chebli e à coorientadora, professora Dra Carla Malaguti. Grata por todos os ensinamentos, por acreditarem na pesquisa e por toda a paciência e ajuda que se dispuseram.

Obrigada às minhas colegas de pesquisa, Lorena Nagme e Thais Almeida, que apesar de todas as adversidades e contratemplos que tivemos no decorrer do estudo, seguimos.

Obrigada à todos os meus amigos e familiares, que foram fundamentais no apoio durante essa caminhada. Agradecimento especial aos meus pais, que fizeram dos meus sonhos, os deles.

Obrigada à todos os pacientes que participaram e se dispuseram à contribuir com nosso estudo.

Obrigada aos parceiros, que participaram direta ou indiretamente e foram parte para que esse estudo acontecesse.

*“Aquilo que escuto eu esqueço, aquilo  
que eu vejo eu lembro, aquilo que eu  
faço eu aprendo.”  
( Confucio)*

## RESUMO

**Introdução:** Cerca de 70% dos pacientes com doença de Crohn (DC), apresentam-se com hipovitaminose D, e esta tem sido associada com disfunções musculares.

**Objetivo:** Este estudo piloto visou determinar o efeito da suplementação de vitamina D na composição corporal, força muscular e capacidade ao exercício de pacientes com DC em remissão e hipovitaminose D.

**Métodos:** Estudo piloto, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, composto por 23 pacientes com DC em remissão e níveis séricos de 25 (OH)D < 30ng/ml. O grupo intervenção recebeu, semanalmente, 50.000UI de vitamina D, enquanto o placebo, recebeu conteúdo inerte, durante 6 meses. Foram avaliados os níveis séricos de 25 (OH)D, composição corporal (massa magra e tecido adiposo), parâmetros antropométricos (circunferência abdominal e circunferência da cintura), força muscular e capacidade ao exercício no início e ao final do estudo.

**Resultados:** A média de idade dos participantes foi de  $39 \pm 10$  anos. Houve um aumento na concentração sérica de 25(OH)D de  $19,7 \pm 5,5$  nmol/L para  $32,8 \pm 6,0$  nmol/L ( $p < 0,001$ ) no grupo intervenção, enquanto nenhuma alteração significativa no grupo placebo foi notada. Não houve mudanças significantes entre os grupos quanto à composição corporal, parâmetros antropométricos, força muscular e capacidade ao exercício.

**Conclusão:** A dose de suplementação de vitamina D fornecida no estudo foi efetiva para corrigir os níveis séricos de hipovitaminose D, porém, não se mostrou capaz de alterar a composição corporal, força muscular e capacidade ao exercício em pacientes com DC em remissão. Uma vez que estes são achados preliminares, estudos adicionais são necessários.

**Descritores:** Doença de Crohn; força muscular; composição corporal; vitamina D

## ABSTRACT

**Background:** Low total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) serum levels have been identified around 70% of Crohn disease (CD) patients, as well have been associated with muscle dysfunction.

**Objective:** This pilot study aimed to determine the effect of vitamin D supplementation on body composition, muscle strength, and exercise capacity in patients with CD in remission and hypovitaminosis D.

**Methods :** This was a 6-month prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical pilot trial that enrolled 23 CD patients in remission with 25(OH)D serum level <30 ng/mL. The intervention group received week supplementation (25(OH)D 50000 IU) while the control group received placebo inert substance with the same posology during 6 months. 25(OH)D serum levels, body composition, anthropometric parameters, muscle strength, and exercise capacity were determined at the baseline and at the end of the study.

**Results:** Mean age was  $39 \pm 10$  years. 25(OH)D serum levels increased from  $19.7 \pm 5.5$  nmol/L to  $32.8 \pm 6.0$  nmol/L ( $p < 0.001$ ) in the intervention group, while remaining low in the placebo group (baseline and final levels at  $23.4 \pm 3.2$  nmol/L and  $22.8 \pm 2.0$  nmol/L respectively). Body composition (fat mass, muscle mass), anthropometric parameters (abdominal and waist circumference), muscle strength and exercise capacity did not change in any of the groups.

**Conclusion:** Vitamin D supplementation, at the doses provided in our study, despite to correcting low serum levels, does not have effects in body composition, muscle strength and exercise capacity in CD patients in remission. Since these were preliminary results, therefore, to the need for further studies.

**HEADINGS:** Crohn disease; muscle strength; physical performance; vitamin D.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Metabolismo da Vitamina D .....	16
<b>Figura 2-</b> Fluxograma dos participantes durante o estudo .....	26

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características basais dos pacientes com doença de Crohn .....	27
<b>Tabela 2</b> - Níveis séricos de vitamina D, composição corporal e capacidade ao exercício basais e 6 meses após o tratamento com colecalciferol ou placebo .....	28

## **LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS**

**BIA** - Bioimpedância

**CA** - Circunferência Abdominal

**CC** - Circunferência de Cintura

**DC** - Doença de Crohn

**DII** - Doença Inflamatória Intestinal

**IMC** - ndice de Massa Corporal

**OMS** - Organizao Mundial da Saúde

**PCR** - Proteína C Reativa

**PTH** - Paratormônio

**RVD** - Receptores de vitamina D

**TGI** - Trato gastrointestinal

**25OHD** - 25-hidroxivitamina D

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1.Doença de Crohn (DC) .....	13
1.2.Vitamina D e seu metabolismo .....	15
1.3.Doença de Crohn e composição corporal .....	17
1.4.Doença de Crohn e força muscular .....	17
1.5.Vitamina D, composição corporal e força muscular .....	18
<b>2.OBJETIVO .....</b>	<b>19</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA / HIPÓTESE .....</b>	<b>20</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
4.1. Modelo de estudo e população .....	21
4.2. Características demográficas e relacionadas à DC .....	22
4.3.Avaliações .....	22
4.4. Intervenção .....	23
4.5. Reavaliação .....	24
4.6. Análises estatísticas .....	24
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
5.1. População do estudo .....	25
5.2. Composição corporal e capacidade ao exercício .....	27
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>7. CONCLUSÕES .....</b>	<b>32</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>33</b>
<b>9. ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>57</b>
APÊNDICE A- Termo de consentimento livre esclarecido .....	57
<b>ANEXOS .....</b>	<b>61</b>
ANEXO A – Comprovante de aceite de submissão do artigo para publicação .....	61

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Doença de Crohn**

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII), crônica, de etiologia ainda não elucidada, que pode acometer todo o trato gastrointestinal (TGI) (ZALTMAN et al., 2021). O curso da doença alterna-se em períodos de remissão e atividade. Os picos de manifestação ocorrem entre a segunda e quarta década de vida e após os 50 anos (BALLESTER FERRÉ; BOSCA-WATTS; MÍNGUEZ PÉREZ, 2018).

Observa-se um aumento importante na incidência e prevalência de casos de DC na América do Sul. Acredita-se que pessoas que residem em grandes centros urbanos estejam mais suscetíveis ao desenvolvimento, em função do estilo de vida e de fatores ambientais a que estão expostas (SELVARATNAM et al., 2019).

Apesar da etiologia da DC ainda não ser clara, acredita-se que o desenvolvimento da mesma esteja relacionado à vários fatores. Através de estudos genômicos, observou-se cromossomos que participam e tornam mais suscetível o organismo, ativando vias importantes no sistema imunológico intestinal. Porém, na prática clínica, estudos genéticos não são realizados, pois não auxiliam na terapêutica (MCGOVERN; KUGATHASAN; CHO, 2015; THE INTERNATIONAL IBD GENETICS CONSORTIUM (IIBDGC) et al., 2012; TORRES et al., 2017). Fatores ambientes, como fumo, uso de antibióticos na infância, uso de anticoncepcional e antiinflamatórios aumentam o risco de desenvolvimento da DC, enquanto estaminas, parecem reduzir o risco (CORNISH et al., 2008; ANANTHAKRISHNAN et al., 2012; UNGARO et al., 2016).

Outro fator extrínseco que exerce forte influência nos riscos é a alimentação. Alimentos ricos em gorduras saturadas e pobre em fibras parecem contribuir para o aumento na ocorrência da DC. A disbiose intestinal, exemplificada pela redução de bacteroidetes e firmicutes é observada em pacientes com DC, não se sabendo ao certo se é causa ou consequência da inflamação intestinal crônica (TORRES et al., 2017).

O diagnóstico é realizado através da correlação de dados clínicos, exames radiológicos, endoscópicos e histopatológicos. São utilizados marcadores séricos e fecais para monitorar o nível de inflamação e atividade da doença, como por exemplo, a proteína C-reativa (PCR), apesar de sua sensibilidade ser baixa (MOSLI et al., 2015; TORRES et al., 2017). Por outro lado, a dosagem de calprotectina fecal é utilizada atualmente na triagem para investigação de DII e para avaliar a atividade da doença. Suas concentrações estão relacionadas com a presença de neutrófilos no intestino, caracterizando a ocorrência de um processo inflamatório. Apresenta alta sensibilidade e razoável especificidade no diagnóstico da DII, tendo referência para identificação da inflamação intestinal um ponto de corte entre 50 e 250 µg/g (MENEES et al., 2015; VAN RHEENEN; VAN DE VIJVER; FIDLER, 2010).

Até o momento, não existe cura para a DC, apenas tratamento para o controle dos sintomas e melhora da inflamação intestinal (GAJENDRAN et al., 2018).

As manifestações clínicas se expressam por sinais e sintomas intestinais e extraintestinais, e dependem da atividade, localização e extensão, além do comportamento da doença. Entre os sintomas, os mais frequentes na DC incluem diarreia, dor abdominal, surgimento de fistulas, sangramento intestinal e muco nas fezes (PODOLSKY, 2002) . Inflamação cutânea, articular e oftalmológica, além de osteoporose, desnutrição, fadiga, sarcopenia e estado de pré-caquexia, são observadas nas manifestações extra-intestinais (LOFTUS, 2004; VÁZQUEZ et al., 2012)

É bem conhecido que a hipovitaminose D é muito comum na DC (TAJIKA et al., 2004) sendo relatada em até 70% dos indivíduos, sendo que em 13% dos pacientes observa-se concomitante hipocalcemia (CANTORNA et al., 2004). Fatores associados à deficiência de vitamina D incluem a ingestão inadequada de alimentos fontes, que já são escassos, pouca exposição ao sol, má absorção em decorrência à inflamação intestinal ou ressecção intestinal, depleção de sais biliares e falha na conversão de sua forma inativa em ativa e perda excessiva (CANTORNA et al., 2004; CANTORNA; MAHON, 2005; NORMAN, 2008; SARAIVA et al., 2005).

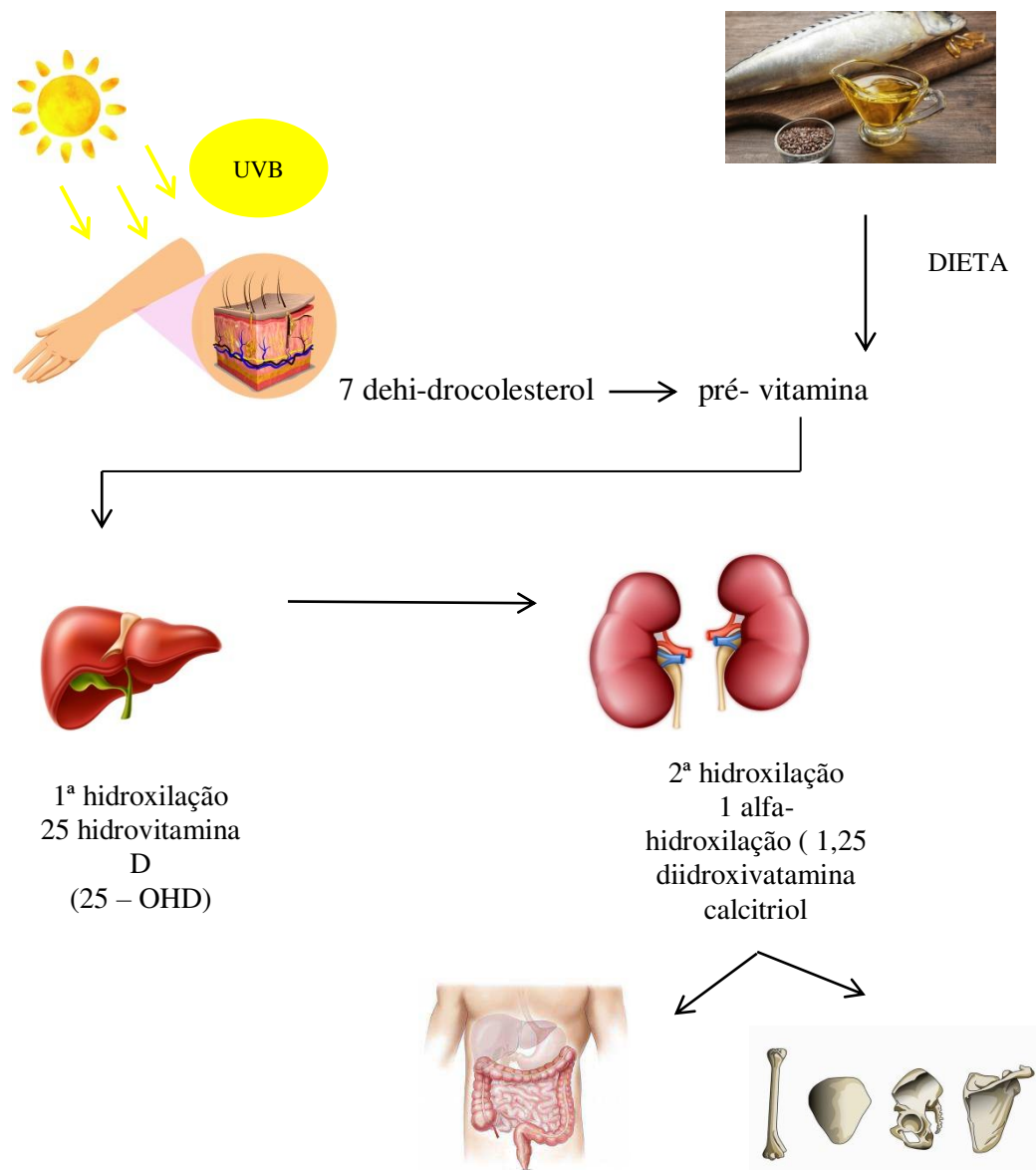
## 1.2. Vitamina D e seu metabolismo

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, precursora de um hormônio esteróide potente, tendo duas formas moleculares, popularmente conhecidas como vitamina D (VD). O ergocalciferol (D<sub>2</sub>), proveniente de alimentos vegetais e o colecalciferol (D<sub>3</sub>), presente em alimentos de origem animal. A vitamina D é obtida de forma exógena e endógena. As fontes exógenas são bem escassas, sendo consideradas apenas 20% da oferta necessária, sendo provenientes de alimentos gordurosos, como óleo de peixe e alguns tipos de peixes gordurosos. Os 80% restantes necessários, obtemos a partir da produção endógena. (DE PAULA; ROSEN, 2012).

A principal função da vitamina D é manter a homeostase do cálcio, micronutriente que atua diretamente na contração das fibras musculares, que se dá através dos receptores de vitamina D (RVD) de membranas, promovendo o aumento no transporte de cálcio do meio extracelular para o intracelular e mobilizando os estoques de cálcio intracelulares, além de atuar na regulação do metabolismo ósseo (HEANEY, 2003).

A partir da radiação dos raios UVB sobre a pele, o 7-deidrocolesterol é transformado em pré- vitamina e para que transforme em sua forma ativa, sofre duas hidroxilações: a primeira ocorrendo no fígado, formando 25 hidrovitamina D (25-OHD) e a segunda no rim, a 1-alfa hidroxilação, sintetizando 1,25 diidroxivitamina D ( 1,25 (OH)<sub>2</sub> D ou calcitriol) (Figura 1). Essas formas ativas irão se ligar aos VDR, presentes nos tecidos alvo clássicos, como intestino, rim e ossos, com a função de manter a homeostase do tecido ósseo e os níveis séricos de cálcio. Porém, estudos atuais vêm mostrando, que a vitamina D exerce efeito em outros tecidos também, atuando na proliferação celular, performance muscular, metabolismo energético e resistência óssea, independente das ações do cálcio (DE PAULA; ROSEN, 2012).

Figura 1. Metabolismo da Vitamina D



Fonte: Baseado em De Paula; Rosen, 2012.

Estudos recentes sugerem que a deficiência de vitamina D pode estar associada ao risco aumentado no desenvolvimento de algumas doenças, como diabetes mellitus, hipertensão, câncer e deficiência no sistema imune (DE PAULA; ROSEN, 2012; JEON; SHIN, 2018).



Têm-se como valores de referência para a 25-OHD: < 20ng/mL como deficiência, entre 21 a 29 ng/mL como insuficiência e > 30 ng/mL como nível satisfatório (DAWSON-HUGHES et al., 2005; HOLICK et al., 2011; NORMAN; BOUILLON, 2010).

### **1.3. Doença de Crohn e composição corporal**

Em um estudo realizado em 2016, que visou avaliar a composição corporal através de medições de pregas cutâneas, IMC e bioimpedância, em pacientes com DC, observou-se que parcela importante dos pacientes com DC em remissão cursam com IMC mais elevado, estando nos níveis de classificação de sobrepeso e/ou obesidade, enquanto que os pacientes na fase ativa da doença, tendem a ter IMC menores, em decorrência da inflamação crônica, anorexia e mal absorção. Essa desregulação no estado nutricional tende a ser preocupante, pois favorece o surgimento e desenvolvimento de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (BACK et al., 2017).

### **1.4. Doença de Crohn e força muscular**

Os estudos relacionando DC e força muscular ainda são escassos, porém, sabe-se que o músculo esquelético é um grande reservatório de vitamina D (MAWER et al., 1972), e seus receptores são expressos em células musculares. Desse modo, a vitamina D é considerada um mediador crítico de miogênese e contratilidade. A partir desse cenário, estuda-se estabelecer a relação entre hipovitaminose D e função ou disfunção muscular. De acordo com Salacinski et.al., já foi observada correlação entre sarcopenia em pacientes com DC em decorrência da hipovitaminose D e disfunção muscular (BOLAND, 2011; SALACINSKI et al., 2013; VAN LANGENBERG, 2013).

### **1.5. Vitamina D, composição corporal e força muscular**

Golzarand e colegas objetivaram em uma meta-análise correlacionar a suplementação de vitamina D com a massa gorda em indivíduos sem uma afecção específica. No estudo, foram excluídos trabalhos com crianças, adolescentes com idade <15 anos, gestantes, lactantes e adultos que apresentavam hipercalcemia, hipertireoidismo e/ou hiperparatireoidismo. Observou-se uma relação inversamente proporcional entre a concentração sérica de vitamina D (25(OH)D) e a massa gorda, porém, não foi conclusivo quanto à suplementação do colecalciferol e o efeito desta no percentual de massa gorda (GOLZARAND et al., 2018).

Em um estudo realizado em 2018, com 36 participantes, de ambos os sexos, sem comorbidades relatadas, avaliou-se a relação entre deficiência de vitamina D e obesidade, força muscular e massa gorda. Verificou-se que quanto menor a concentração sérica de vitamina D, maior o percentual de massa gorda, maior o IMC e maior a circunferência da cintura (CC), expondo o paciente ao maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Quanto à força muscular, a deficiência de vitamina D afeta as fibras musculares do tipo II do músculo esquelético, levando a um baixo desempenho e podendo ocasionar miopatia (FUNDERBURK et al., 2018).

Dentre os estudos existentes, a maioria dos achados corrobora a relação existente entre hipovitaminose D e composição corporal (BROCK et al., 2010; CHENG et al., 2010; PARIKH et al., 2004). Acredita-se que o excesso de tecido adiposo esteja relacionado a níveis elevados de paratormônio (PTH) sérico, em decorrência da deficiência de vitamina D, pois o PTH elevado estimula a captação de cálcio pelas células adiposas, podendo esse aumento de cálcio intracelular estimular a lipogênese (MAKI et al., 2009).

A obesidade também é considerada um fator prejudicial à regularização e correção da hipovitaminose D. O excesso de gordura corporal pode atuar como um local de armazenamento para a vitamina D, diminuindo sua biodisponibilidade (ROCK et al., 2012). Diante desses achados, a recomendação de suplementação da vitamina D em pacientes obesos é maior comparado a paciente eutróficos, sugerindo de 10.000 UI por dia até normalização de seus níveis séricos e, após este período, doses diárias de manutenção de 3.000 a 6.000 UI (HOLICK et al., 2011). Apesar desses valores descritos, ainda não há um consenso na literatura sobre a dose ideal para suplementação para estes pacientes.

## **2. OBJETIVO**

O presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de vitamina D na composição corporal, força muscular e capacidade de exercício em indivíduos com DC moderada a grave em remissão e que apresentem níveis séricos insuficientes ou deficientes da 25-hidroxivitamina D (25OHD).

### **3. JUSTIFICATIVA / HIPÓTESE**

Estudos avaliando pacientes com DC em remissão que apresentam hipovitaminose D, e seus desfechos na composição corporal e força muscular, são muito escassos. A maioria dos trabalhos já realizados, avalia a relação da hipovitaminose D com os desfechos estudados, porém, em pacientes hígidos, sem doenças que influenciam a absorção da vitamina D e de outros micronutrientes envolvidos em todo o processo, como cálcio e PTH.

Observa-se forte relação entre hipovitaminose D e composição corporal, aumento de IMC e percentual de gordura, conseqüentemente, piorando a capacidade ao exercício, além de piora na força muscular. Desse modo, acreditamos que em pacientes com DC e hipovitaminose D, os desfechos não sejam diferentes dos já relatados.

Nossa hipótese é que a suplementação de vitamina D em pacientes com DC em remissão que apresentam níveis séricos inadequados desta vitamina pode contribuir para a melhora na capacidade de exercício e na força muscular destes indivíduos.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. Tipo de estudo e população

Trata-se de um estudo piloto do tipo ensaio clínico, randomizado, duplo cego, placebo controlado, realizado no período de Junho de 2018 a Setembro de 2020, no Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais, do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), localizado em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DC moderada a grave em remissão clínica que apresentavam níveis séricos de 25OHD < 30mg/ mL, e idade >18 anos e ≤ 50 anos.

DC moderada a grave foi definida pela historia prévia nos últimos 12 meses que incluía qualquer das seguintes características: doença refratária à terapia convencional, dependente de esteroides ou doença de alto risco, incluindo doença intestinal extensa, doença fistulizante complexa ou presença de úlceras profundas ou extensa na ileocolonosopia. DC em remissão foi definida pelo score no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) ≤4.

Não foram incluídos indivíduos com DC em atividade clínica definida pelo IHB >4 na época do *screening*, comorbidades, tais como endócrinopatias incluindo obesidade, doença renal, cardíaca, pulmonar, neurológica ou outra afecção auto-imune, distúrbios do sono ou uso abusivo de álcool ou de outras drogas ilícitas. Grávidas ou lactantes, mulheres no climatério, indivíduos em dieta extrema (i.e., macrobiótica ou vegetariana), indivíduos submetidos à ressecção extensa do intestino delgado (>100 cm) e pacientes que receberam reposição de vitamina D nos últimos 6 meses não foram incluídos no estudo.

Após o recrutamento, os pacientes foram randomizados para alocação em dois grupos: um grupo intervenção e um grupo placebo-controlado. O processo de randomização, gerado por números aleatórios em computador foi feito pelo investigador farmacêutico que realizava a dispensação da vitamina D e do placebo. Este investigador farmacêutico não participava das avaliações, bem como os investigadores que realizaram as avaliações eram cegos quanto aos grupos que o participante pertencia. Os participantes também não eram informados em qual grupo foram alocados.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas, do HU/UFJF sob o protocolo de número: 1.298.426 e registrado em ClinicalTrials.gov (NCT02704624). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da inclusão.

#### **4.2. Características demográficas e relacionadas à DC**

Dentre os participantes incluídos, foram compilados os seguintes dados coletados e extraídos dos prontuários médicos: sexo, idade, peso, altura, IMC, tabagismo e presença de comorbidades. Características relacionadas à DC também foram registradas, incluindo a duração da doença desde o diagnóstico, extensão e fenótipo da doença utilizando a classificação de Montreal (SILVERBERG et al., 2005), escore no IHB e cirurgias prévias relacionadas à DC.

#### **4.3. Avaliações**

Os participantes da pesquisa foram submetidos às seguintes avaliações sistematizadas na fase inicial do estudo: clínica, laboratorial, composição corporal/antropometria, força muscular e capacidade de exercício.

Foram considerados os seguintes valores de referência no soro: 25OHD: < 20ng/mL como deficiência, entre 21 a 29 ng/mL como insuficiência e > 30 ng/mL como nível satisfatório (DAWSON-HUGHES et al., 2005; HOLICK et al., 2011; NORMAN; BOUILLON, 2010); cálcio: 8,5-10,5 mg/dl (MOE, 2016) e PTH: 10-65 mg/dl (DUARTE et al., 2002).

Para a avaliação da composição corporal e antropometria foi utilizado o aparelho de bioimpedância, Quantum BIA- 101 Q, RJL- 101<sup>TM</sup> (Detroit, MI), tetrapolar, com apresentação digital, fornecendo os valores de resistência e reatância. A corrente elétrica de baixa intensidade, é difundida ao longo do corpo, sendo possível mensurar primeiramente a quantidade de água, intra e extracelular, para posteriormente mensurar a massa magra e a composição corporal.

As medidas foram tomadas na posição supina após 15 minutos de repouso. Para a obtenção dos valores de massa magra (kg), foi utilizada a equação (VALENTINI et al., 2008):  $MM = \text{água corporal total} / 0,732$ ; sendo  $\text{água corporal total} = 0,69 \times \text{altura}^2 \times \text{resistência} + 0,8$ . Com o valor obtido de massa magra (kg), foi calculado o IMM – índice de massa magra, analogamente ao IMC, utilizando-se a relação massa magra (em

quilograma)/estatura<sup>2</sup> (em metros), para a determinação da depleção muscular (PICHARD et al., 2000).

Além da bioimpedância (BIA) foi realizada uma estimativa do estado nutricional através do IMC, conforme proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), obtendo-se a estatura através do estadiômetro e o peso com balança mecânica da marca Filizola<sup>TM</sup>. O cálculo foi realizado com a fórmula:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{alt. (m)}^2$ .

A avaliação da força muscular foi medida através da força máxima de preensão palmar, utilizando o dinamômetro manual (SH 5001- Grip Saehan), sendo este um teste rápido, de baixo custo e reprodutível. Durante a realização do teste, os participantes foram orientados para que ficassem sentados em uma cadeira com encosto, sem suporte para os braços, na posição ereta, com o cotovelo flexionado ao ângulo de 90°, com o punho entre 0 a 30° de extensão. Foram realizadas três aferições e obtido a média da força de preensão palmar, expresso em kgf. Durante a realização do teste, o participante era encorajado a exercer sua força máxima através de estímulo oral realizada pelo pesquisador (INNES, 1999; KLIDJIAN et al., 1980).

Para avaliar a capacidade de exercício utilizou-se o teste de Shuttle (SINGH et al., [s.d.]). Esse teste consiste em realizar uma caminhada de 10 metros, com velocidades progressivas ditadas por um sinal sonoro. O teste é finalizado no momento em que o participante não consegue manter a velocidade da marcha requerida de acordo com o sinal sonoro ou quando se sente mal ou simplesmente deseja parar. A distância total percorrida é indicativa da capacidade de exercício.

#### **4.4. Intervenção**

Os participantes incluídos no estudo foram randomizados e alocados em um dos dois grupos: grupo intervenção, o qual recebeu 50.000UI de vitamina D (colecalfiferol), uma vez por semana, na forma de comprimido, durante seis meses; e o grupo placebo, que recebeu um comprimido semanal, idêntico ao do grupo experimental, porém com substância inerte, pelo mesmo período. Foram realizados contatos telefônicos quinzenais, para avaliar a adesão ao tratamento e a ocorrência de possíveis intercorrências. Os participantes do grupo placebo receberam reposição de vitamina D adequada após finalização do estudo e quebra do cegamento, como forma de tratamento da hipovitaminose D.

#### **4.5. Reavaliação**

Após seis meses de suplementação de colecalciferol oral, as mesmas avaliações de base foram realizadas em ambos os grupos.

#### **4.6. Análise estatística**

Os dados coletados foram analisados usando um software estatístico específico (SPSS –Statistical Package for the Social Sciences™, version 21.0). Os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio-padrão. Foram analisadas como variáveis independentes: sexo, IMC, circunferência abdominal e circunferência da cintura, massa muscular, tecido adiposo, força muscular e capacidade de exercício. Os níveis séricos de vitamina D foram analisados como variáveis dependentes. Para comparação das variáveis entre grupos foi usado o teste *t* não pareado. A probabilidade para erro tipo I foi assumida como 5% em todos os testes ( $p < 0,05$ ).



## 5. RESULTADOS

### 5.1. População do estudo

Um total de 204 pacientes com DC foram rastreados para possível inclusão no estudo. Destes, somente 77(38%) atendiam aos critérios de elegibilidade. Porém, desse total, apenas 23 (30%) pacientes foram incluídos, pois 41 ( 53%) apresentaram algum dos critérios de exclusão e 17 (22%) se recusaram a fazer parte do estudo, conforme demonstrado no fluxograma do estudo, na Figura 2.

As características basais dos participantes estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 39,1 ( $\pm$  10,1). A maioria dos pacientes ( 55,5%) era mulheres. A média de tempo de diagnóstico da doença foi de 9,5 anos. A localização mais comum da doença foi o íleo terminal (L1; 55,5%), e 66,6% apresentavam o fenótipo estenosante ou penetrante. Entre os participantes do estudo, 38% já haviam sido submetidos à cirurgias prévias relacionada à DC.

As características basais não diferiram entre os participantes de ambos os grupos, exceto o PTH, que no grupo intervenção apresentou valores mais elevados comparado ao placebo (Tabela 1). Todos os pacientes permaneceram em remissão clínica durante o período de seguimento do estudo (6 meses).

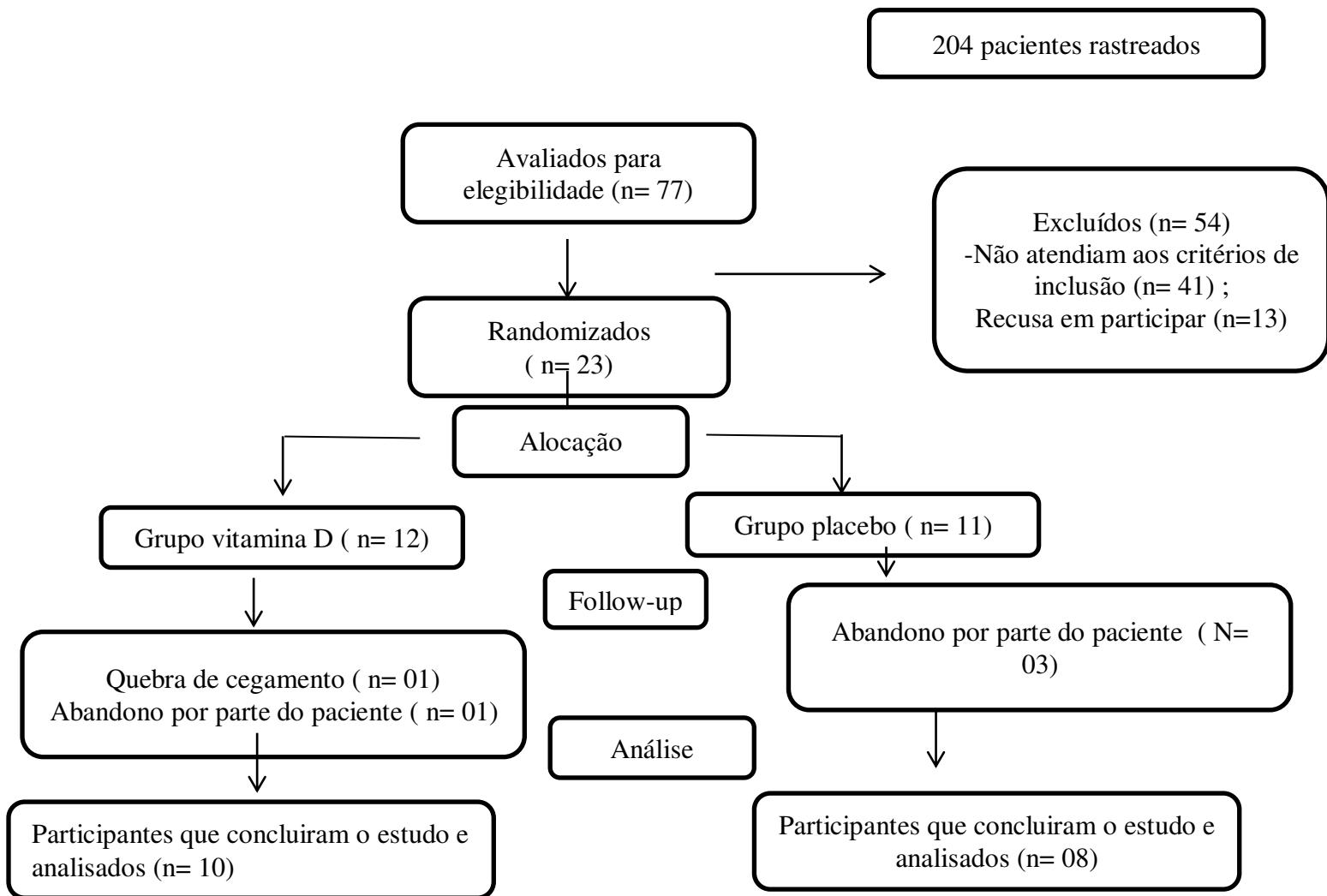


Figura 2. Fluxograma dos participantes durante o estudo

Tabela 1. Características de base dos pacientes com doença de Crohn

Variáveis	Grupo intervenção	Grupo placebo
	(n = 10)	(n = 08)
Idade (anos)	39,1 ± 10,1	39,2 ± 10
Sexo (femino / masculino) (n)	6 / 4	4 / 4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,5 ± 4,0	27 ± 5,6
Fumantes (n)	1	1
DC Localização (L1/L2/L3)	6 / 1 / 3	4 / 1 / 3
DC Fenótipo (B1/B2/B3/B1p/B2p/B3p)	5 / 0 / 3 / 0 / 1 / 1	0 / 4 / 2 / 1 / 1 / 0
Duração da doença (anos)	10,3 ± 7,9	8,7 ± 5,4
Índice Harvey-Bradshaw	0,5 ± 0,97	1,25 ± 1,58
Ressecções Cirúrgicas (n)	4	3
Vitamina D	19,7 ± 5,5	23,4 ± 3,2
PTH (mg/dl)	78 ± 13,4*	48,2 ± 10,9
Cálcio (mg/dl)	10 ± 2	9,6 ± 0,4

Abreviações: IMC: índice de massa corporal; L1: íleo terminal; L2: cólon ; L3: ileocolônica; B1: não estenosante e não penetrante; B2: esteonsante; B3: penetrante; B1p: não estenosante e não penetrante com modificador de doença perianal; B2p: estenosante com modificador de doença perianal; B3p: penetrante com modificador de doença perianal; PTH: paratormônio.

\* = P < 0,05; para todos os outros cálculos, P > 0,05.

## 5.2. Composição corporal e capacidade ao exercício

A Tabela 2 retrata os níveis de vitamina D, composição corporal e capacidade funcional ao exercício de base e após seis meses de tratamento com colecalciferol ou placebo. Como esperado, houve aumento dos níveis séricos de vitamina D para o grupo tratado com colecalciferol em relação ao grupo placebo (p=0,004). Porém, não houve diferença significativa nas variáveis referentes à composição corporal, antropometria, força muscular e capacidade de exercício entre os grupos tratados com vitamina D ou que receberam placebo.

Tabela 2. Níveis séricos de vitamina D, composição corporal e capacidade ao exercício de base e seis meses após o tratamento com colecalciferol ou placebo

Variáveis	Inicial		Final		Diferença intergrupo	Valor-p
	Grupo intervenção	Grupo Placebo	Grupo intervenção	Grupo Placebo		
Vitamina D (mg/dl)	19,7 ± 5,5	23,4 ± 3,2	32,8 ± 6,0*	22,8 ± 2	18,4 ± 4	0,004
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,5 ± 4,0	27 ± 5,6	24,7 ± 4,1	28 ± 4,6	0,34 ± 0,6	0,59
Massa Magra (Kg)	47,2 ± 9,8	51,6 ± 13,8	48,1 ± 10,5	51,8 ± 13,6	2,3 ± 1,8	0,22
Massa Gorda (Kg)	19,7 ± 8,6	27,2 ± 8,7	20,6 ± 9,1	26,9 ± 8,7	-0,62 ± 1,6	0,79
CA (cm)	90,2 ± 10,7	97,6 ± 13,3	89,3 ± 10,7	98,3 ± 13,3	-1,6 ± 3,7	0,68
CC (cm)	83,9 ± 10,7	88,4 ± 15,8	82,3 ± 10,7	88,9 ± 15,8	-1,75 ± 3,2	0,59
Força (kgf)	35,4 ± 10,9	42,9 ± 14,9	35,1 ± 12,2	40,2 ± 14,9	0,45 ± 1,45	0,45
C. Exercício (m)	555 ± 251	675 ± 276	627 ± 220	610 ± 291	6,43 ± 87,45	0,94

Abreviações: IMC: índice de massa corporal; CA: Circunferência abdominal; CC: Circunferência da cintura; C. exercício: Capacidade ao exercício. \* = valor-p <0,05

## 6. DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo piloto foi avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D comparada ao placebo sobre a composição corporal, força muscular e capacidade de exercício em pacientes com DC em remissão que apresentavam hipovitaminose D. Nossos achados mostram que a suplementação de vitamina D aumentou os níveis séricos de vitamina D, porém não conferiu impacto significativo sobre estes desfechos.

A população do estudo foi constituída por adultos eutróficos e em parte com sobrepeso em fase de remissão da DC, mas com níveis séricos de deficiência ou insuficiência de vitamina D. Após seis meses da intervenção, observou-se que a suplementação de 50.000 UI/ semanalmente (HOLICK et al., 2011) de vitamina D, sob a forma de colecalciferol (vitamina D3), foi capaz de corrigir a hipovitaminose D de forma segura e sem relatos de efeitos adversos.

Estudos envolvendo os efeitos da suplementação de vitamina D em participantes com DC tem rendido resultados mistos (SALACINSKI et al., 2013; VAN LANGENBERG et al., 2014) e são em sua maioria destinados a avaliar a resposta sobre o perfil inflamatório da DC em atividade (BRENNAN LAING et al., 2020) ou o efeito na saúde óssea destes pacientes (SIFFLEDEEN et al., 2005).

A deficiência de vitamina D na DC está associada à cascata inflamatória observada nesta condição (HOLICK, 2007; JØRGENSEN et al., 2013), e pode se correlacionar com a presença de fadiga na fase ativa da doença (NOCERINO et al., 2020).

O papel desta hipovitaminose na disfunção muscular ainda permanece controverso. É bem conhecido que o músculo esquelético é o principal reservatório de receptores de vitamina D, os quais expressos nas células musculares são mediadores críticos da miogênese e da contratilidade (BOLAND, 2011). Ressalta-se que tanto a hipovitaminose D como a inflamação crônica na DC compartilham vias patogênicas desencadeadoras de sarcopenia (SALACINSKI et al., 2013). A partir dessa perspectiva, é plausível a hipótese de que a suplementação de vitamina D possa impactar na estrutura e função muscular de indivíduos com DC que apresentem déficit de vitamina D.

Um estudo realizado em população pediátrica com DII objetivou avaliar a relação da deficiência de vitamina D com a composição corporal (MAGER et al., 2018). Embora não tenha sido encontrada associação entre o nível sérico de vitamina D e marcadores bioquímicos inflamatórios com a composição corporal, foi observado que a

hipovitaminose D contribuiu para ambos, a inflamação do músculo esquelético e aumento de citocinas pró- inflamatórias, como a interleucina- 6, sendo um fator de risco para o desenvolvimento da sarcopenia (POJEDNIC et al., 2015a, 2015b). Em idosos sarcopênicos, já foi demonstrada a associação entre níveis séricos adequados de vitamina D, aporte proteico adequado, com a melhora da massa magra, força e funcionalidade (VERLAAN et al., 2018).

Nossos resultados mostram que a suplementação de vitamina D em alta dose por um período de seis meses foi capaz de corrigir os níveis de vitamina D em indivíduos com DC em remissão, entretanto, não foi capaz de aumentar a massa magra, reduzir a massa gorda, nem melhorar a força e a capacidade de exercício. Nós hipotetizamos que algumas razões poderiam justificar estes achados: primeiro, por tratar-se de um estudo piloto com o tamanho da amostra pequena. Isto pode ter levado a ocorrência de erro do Tipo II; segundo, a amostra era predominantemente de adultos jovens e eutróficos, provavelmente ainda sem a disfunção muscular decorrente da sarcopenia secundária à doença crônica e ao envelhecimento. Alternativamente, é possível especular que a vitamina D não seja, isoladamente, um determinante crucial para o adequado funcionamento do sistema musculoesquelético em pacientes com DC em remissão. Cabe ainda destacar, que todos os participantes estavam em remissão na inclusão do estudo. Estudos prévios mostraram aumento na massa gorda e na massa magra em pacientes que estavam em atividade da doença e que atingiram a remissão com terapia biológica (LUCCA et al., 2020; SANTOS et al., 2017).

Adicionalmente, cabe especular que pelo fato dos pacientes avaliados apresentarem bom estado nutricional, força muscular e capacidade de exercício preservada, isto poderia sugerir que a suplementação de vitamina D não promove ganho potencial em indivíduos razoavelmente hígidos e com boa função física, apesar de apresentarem DC e hipovitaminose D. É bem possível, que em pacientes com DC e com hipovitaminose D e sarcopenia, a suplementação da vitamina D possa provocar efeitos positivos sobre esses desfechos.

Como limitação deste estudo piloto, destaca-se o pequeno tamanho amostral que pode ter conduzido a um erro do tipo II. Esta limitação pode ter acontecido diante da dificuldade na captação de participantes com DC em remissão e hipovitaminose D a partir de um único centro. Secundariamente, por ser uma intervenção de médio prazo houve perdas de seguimento e abertura inadvertida do cegamento, o que também dificultou a composição de uma amostra mais robusta.

## 7. CONCLUSÕES

Neste estudo piloto avaliando pacientes com DC moderada a grave em remissão e com hipovitaminose D:

- a) A suplementação de vitamina D foi segura e eficaz para a correção da hipovitaminose D;
- b) Não houve impacto significativo da suplementação de vitamina D durante seis meses na composição corporal, força muscular e capacidade de exercícios.
- c) Futuros estudos multicêntricos, prospectivos, randomizados e controlados são necessários para investigar o real impacto no longo prazo da suplementação de vitamina D no sistema ósteo-muscular de indivíduos com DC e hipovitaminose D, visando confirmar ou não os achados preliminares deste estudo.

**Agradecimentos:** Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais, processo nº: APQ-01861-14, e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, cod.001.



## 8. REFERÊNCIAS

ANANTHAKRISHNAN, A. N.; HIGUCHI, L. M.; HUANG, E. S.; KHALILI, H.; RICHTER, J. M.; FUCHS, C. S.; CHAN, A. T. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, v. 156, n. 5, p. 350-359, mar. 2012.

BACK, I. R.; MARCON, S. S.; GAIND, N. M.; VULCANO, D. S. B.; DORNA, M. S.; SASSAKI, L. Y. BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 54, n. 2, p. 109–114, 16 mar. 2017.

BALLESTER FERRÉ, M. P.; BOSCA-WATTS, M. M.; MÍNGUEZ PÉREZ, M. Enfermedad de Crohn. *Medicina Clínica*, v. 151, n. 1, p. 26–33, jul. 2018.

BOLAND, R. L. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 347, n. 1–2, p. 11–16, dez. 2011.

BROCK, K.; HUANG, W. Y.; FRASER, D. R.; KE, L.; TSENG, M.; STOLZENBERG-SOLOMON, R. et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 121, n. 1–2, p. 462–466, jul. 2010.

CANTORNA, M. T.; ZHU, Y.; FROICU, M.; WITTKE, A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 80, n. 6, p. 1717S-1720S, 1 dez. 2004.

CANTORNA, M. T.; MAHON, B. D. The Journal of Rheumatology. *The Journal of Rheumatology*, v. 32, p. 11, 2005.

CHENG, S.; MASSARO, J. M.; FOX, C. S.; LARSON, M. G.; KEYES, M. J.; MCCABE, E. L. et al. Adiposity, Cardiometabolic Risk, and Vitamin D Status: The Framingham Heart Study. *Diabetes*, v. 59, n. 1, p. 242–248, 1 jan. 2010.

CORNISH, J. A.; TAN, E.; SIMILLIS, C.; CLARK, S. K.; TEARE, J.; TEKKIS, P.P. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A

Meta-Analysis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 103, n. 9, p. 2394–2400, set. 2008.

DAWSON-HUGHES, B.; HEANEY, R. P.; HOLICK, M. F.; LIPS, P.; MEUNIER, P. J.; VIETH, R. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 7, p. 713–716, jul. 2005.

DE PAULA, F. J. A.; ROSEN, C. J. Vitamin D safety and requirements. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 523, n. 1, p. 64–72, jul. 2012.

DUARTE, P. S.; FUJIKAWA, G. Y.; ALDIGHERI, F. C.; BRANDÃO, C. M. A.; HAUACHE, O. M.; MARTINS, L. R. F. et al. Relação dos níveis séricos de cálcio e paratormônio com a positividade da cintilografia das paratiróides. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 6, p. 654–660, dez. 2002.

FUNDERBURK, L.; PETERSON, M.; SHAH, N.; MORGAN, M.; GRANDIEAN, P. Serum vitamin D and body composition in adults undergoing fitness assessments: A correlation study. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0197903, 1 jun. 2018.

GAJENDRAN, M.; LOGANATHAN, P.; CATINELLA, A. P.; HASHASH, J. G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, v. 64, n. 2, p. 20–57, fev. 2018.

GOLZARAND, M.; HOLLIS, B. W.; MARMIRAN, P.; WAGNER, C. L.; SHAB-BIDAR, D. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 10, p. 1345–1357, out. 2018.

HEANEY, R. P. Vitamin D Depletion and Effective Calcium Absorption. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 18, n. 7, p. 1342–1342, 1 jul. 2003.

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266–282, jul. 2007.

HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GORDON, C. M.; HANLEY, D.; HEANEY, R. P. 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.

INNES, E. Handgrip strength testing: A review of the literature. **Australian Occupational Therapy Journal**, v. 46, n. 3, p. 120–140, set. 1999.

JEON, S.-M.; SHIN, E.-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 50, n. 4, p. 1–14, abr. 2018.

JORGENSEN, S. P.; HVAS, C. L.; AGNHOLT, J.; CHRISTENSE, L. A.; HEICKENDORFF, L.; DAHLERUP, J.F. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 10, p. e407–e413, nov. 2013.

KLIDJIAN, A. M.; FOSTER, K. J.; KAMMERLING, R. M.; COOPER, A.; KARRAN, S. J. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. **BMJ**, v. 281, n. 6245, p. 899–901, 4 out. 1980.

LAING, B. B.; CAVADINO, A.; ELLETT, S.; FERGUSON, L. R. Effects of an Omega-3 and Vitamin D Supplement on Fatty Acids and Vitamin D Serum Levels in Double-Blinded, Randomized, Controlled Trials in Healthy and Crohn's Disease Populations. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1139, 18 abr. 2020.

LOFTUS, E. V. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. **Current Gastroenterology Reports**, v. 6, n. 6, p. 506–513, dez. 2004.

LUCCA, F. A.; MALAGUTI, C.; CHEBLI, L. A.; REBOREDO, M. M.; PINHEIRO, B. V.; RIBEIRO, T. C. R. et al. Infliximab-induced remission improves physical activity in patients with active Crohn's disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 11, p. 1566–1572, nov. 2020.

MAGER, D. R.; CARROLL, M. W.; WINE, E.; SIMINOSKI, K.; MACDONALD, K.; KLUTHE, C. L. et al. Vitamin D status and risk for sarcopenia in youth with

inflammatory bowel diseases. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 4, p. 623–626, abr. 2018.

MAKI, K. C.; RUBIN, M. R.; WONG, L. G.; MCMANUS, J. F.; JENSEN, C. D.; MARSHALL, J. W. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is independently associated with high-density lipoprotein cholesterol and the metabolic syndrome in men and women. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 3, n. 4, p. 289–296, ago. 2009.

MAWER, E. B.; BACKHOUSE, J.; HOLMAN, C. A.; LUMB, G. A.; STANBURY, S. W. The Distribution and Storage of Vitamin D and its Metabolites in Human Tissues. **Clinical Science**, v. 43, n. 3, p. 413–431, 1 set. 1972.

MCGOVERN, D. P. B.; KUGATHASAN, S.; CHO, J. H. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v. 149, n. 5, p. 1163- 1176.e2, out. 2015.

MENEES, S. B.; POWELL, C.; KURLANDER, J.; GOEL, A.; CHEY, W. D. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. **American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 3, p. 444–454, mar. 2015.

MOE, S. M. Calcium Homeostasis in Health and in Kidney Disease. In: TERJUNG, R. (Ed.). . **Comprehensive Physiology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. p. 1781–1800, 2016.

MOSLI, M. H.; ZOU, G.; GARG, S. K.; FEAGAN, S. G.; MACDONALD, J. K.; CHANDE, N.; SANDBORN, W. J. et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 6, p. 802–819, jun. 2015.

NOCERINO, A.; NGUYEN, A.; AGRAWAL, M.; MONE, A.; LAKHANI, K.; SWAMINATH, A. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. **Advances in Therapy**, v. 37, n. 1, p. 97–112, jan. 2020.

NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, p. 491S-499S, ago. 2008.

NORMAN, A. W.; BOUILLON, R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. **Experimental Biology and Medicine**, v. 235, n. 9, p. 1034–1045, set. 2010.

PARIKH, S. J.; EDELMAN, M.; UWAIFO, G. I.; FREEDMAN, R. J.; SEMEGA-JANNEH, M.; REYNOLDS, J. et al. The Relationship between Obesity and Serum 1,25-Dihydroxy Vitamin D Concentrations in Healthy Adults. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 3, p. 1196–1199, mar. 2004.

PICHARD, C.; KYLE, U. G.; BRACCO, D. ; SLOSMAN, D. O.; MORABIA, A.; SCHUTZ, Y. Reference values of fat-free and fat masses by bioelectrical impedance analysis in 3393 healthy subjects. **Nutrition**, v. 16, n. 4, p. 245–254, abr. 2000.

PODOLSKY, D. K. Inflammatory Bowel Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 6, p. 417-429, ago. 2002.

POJEDNIC, R. M.; CEGLIA, L.; OLSSON, K.; GUSTAFSSON, T.; LICHTENSTEIN, A. H.; DAWSON- HUGHES, B. et al. Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and Vitamin D<sub>3</sub> on the Expression of the Vitamin D Receptor in Human Skeletal Muscle Cells. **Calcified Tissue International**, v. 96, n. 3, p. 256–263, mar. 2015a.

POJEDNIC, R. M.; CEGLIA, L.; LICHTENSTEIN, A. H.; DAWSON- HUGHES, B.; FIELDING, R. A. Vitamin D receptor protein is associated with interleukin-6 in human skeletal muscle. **Endocrine**, v. 49, n. 2, p. 512–520, jun. 2015b.

ROCK, C. L.; EMOND, J. A.; FLATT, S. W.; HEATH, D. D.; KARANJA, N.; PAKIZ, B. et al. Weight Loss Is Associated With Increased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Overweight or Obese Women. **Obesity**, v. 20, n. 11, p. 2296–2301, nov. 2012.

SALACINSKI, A. J.; REGEURO, M. D.; BROEDER, C. E.; MCCRORY, J. L. Decreased Neuromuscular Function in Crohn's Disease Patients Is Not Associated with Low Serum Vitamin D Levels. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 58, n. 2, p. 526–533, fev. 2013.

SANTOS, J. C.; MALAGUTI, C.; LUCCA, F. A.; CABALZAR, A. L.; RIBEIRO, T. C. R.; GABURRI, P. D. et al. Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 5, p. 407–413, maio 2017.

SARAIVA, G. L.; CENDOROGOLO, M. S.; RAMOS, L. R.; ARAÚJO, L. M. Q.; VIEIRA, J. G. H.; KUNII, I. et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 o 34'S), Brazil. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 12, p. 1649–1654, dez. 2005.

SELVARATNAM, S.; GULLINO, S.; SHIM, L.; LEE, E.; LEE, A.; PARAMSOTH, S. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 47, p. 6866–6875, 21 dez. 2019.

SIFFLEDEEN, J. S.; FEDORAK, R. N.; SIMINOSK, K.; JEN, H.; VAUDAN, E.; ABRAHAM, N. et al. Randomized trial of etidronate plus calcium and vitamin D for treatment of low bone mineral density in Crohn's disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, n. 2, p. 122–132, fev. 2005.

SILVERBERG, M. S.; SATSANGI, J.; AHMAD, T. ; ARNOTT, I. D. R.; BERNSTEIN, C.; BRANT, S. R. et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. suppl a, p. 5A-36A, 2005.

SINGH, S. J.; MORGAN, M. D.; SCOTT, S.; WALTERS, D.; HARDMAN, A. E. Development of a shuttle walking test of disability in patientes with cronic airways obstruction. **Thorax International Journal**, v. 47, n. 12, p. 1019-1024, dez 1992.

TAJIKA, M.; MATSUURA, A.; NAKAMURA, T.; SUZUKI, T.; SAWAKI, A.; KAT, T. et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 39, n. 6, p. 527–533, jun. 2004.

THE INTERNATIONAL IBD GENETICS CONSORTIUM (IIBDGC) et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 119–124, nov. 2012.

TORRES, J.; MEHANDRU, S.; COLOMBEL, J. F.; PEYRIN-BIROULET, L. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741–1755, abr. 2017.

UNGARO, R.; CHANG, H. L.; CÔTÉ-DAIGNEAULT, J.; MEHANDRU, S.; ATREJA, A.; COLOMBEL, J. F. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 111, n. 10, p. 1416–1423, out. 2016.

VALENTINI, L.; SCHAPER, L.; BUNIG, C.; HENGSTERMANN, S.; KOERNICKE, T.; TILLINGER, W. et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. **Nutrition**, v. 24, n. 7–8, p. 694–702, jul. 2008.

VAN LANGENBERG, D. R. Maintaining Muscle Strength in Crohn's Disease: Can a Vitamin D Daily Keep Muscle Loss Away? **Digestive Diseases and Sciences**, v. 58, n. 2, p. 293–295, fev. 2013.

VAN LANGENBERG, D. R.; GATTA, P. D.; WARMINGTON, S. A.; KIDGELL, D. J.; GIBSON, P. R.; RUSSEL, A. P. Objectively measured muscle fatigue in Crohn's disease: Correlation with self-reported fatigue and associated factors for clinical application. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 2, p. 137–146, fev. 2014.

VAN RHEENEN, P. F.; VAN DE VIJVER, E.; FIDLER, V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. **BMJ**, v. 341, n. jul15 1, p. c3369–c3369, 16 jul. 2010.

VÁZQUEZ, M. A.; LOPEZ, E.; MONTOYA, M. J.; GINER, M.; PÉREZ-TEMPRANO, R.; PÉREZ-CANO, R. Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease COMPARED with a healthy population: a prospective case-control study. **BMC Gastroenterology**, v. 12, n. 1, p. 47, dez. 2012.

VERLAAN, S.; MAIER, A. B.; BAUER, J. M.; BAUTMANS, I.; BRANDT, K. DONINI, L. M. et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. 551–557, abr. 2018.

ZALTMAN, C.; PARRA, R. S.; SASSAKI, L. Y.; SANTANA, G. O.; FERRARI, M. L. A.; MISZPUTEN, S. J. et al. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 2, p. 208–223, 14 jan. 2021.



## 9. ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

*Effect of vitamin D supplementation on body composition, muscle strength and exercise capacity of patients with Crohn's disease in remission and hypovitaminosis D: a pilot study of a randomized placebo – controlled and double-blind clinical trial*

### ABSTRACT

Background – Low total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) serum levels have been identified around 70% of Crohn disease (CD) patients, as well have been associated with muscle dysfunction.

Objective – This pilot study aimed to determine the effect of vitamin D supplementation on body composition, muscle strength, and exercise capacity in patients with CD in remission and hypovitaminosis D.

Methods – This was a 6-month prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical pilot trial that enrolled 23 CD patients in remission with 25(OH)D serum level <30 ng/mL. The intervention group received week supplementation (25(OH)D 50000 IU) while the control group received placebo inert substance with the same posology during 6 months. 25(OH)D serum levels, body composition, anthropometric parameters, muscle strength, and exercise capacity were determined at the baseline and at the end of the study.

Results: Mean age was  $39 \pm 10$  years. 25(OH)D serum levels increased from  $19.7 \pm 5.5$  nmol/L to  $32.8 \pm 6.0$  nmol/L ( $p < 0.01$ ) in the intervention group, while remaining low in the placebo group (baseline and final levels at  $23.4 \pm 3.2$  nmol/L and  $22.8 \pm 2.0$  nmol/L respectively). Body composition (fat mass, muscle mass), anthropometric parameters (abdominal girth and waist circumference), muscle strength and exercise capacity did not change in any of the groups.

Conclusion – Vitamin D supplementation, at the doses provided in our study, despite to correcting low serum levels, does not have effects in body composition, muscle strength and exercise capacity in CD patients in remission. Since these were preliminary results, therefore, to the need for further studies.

HEADINGS – Crohn disease; muscle strength; physical performance; vitamin D.

## Introduction

Crohn's disease (CD) is a relapsing, chronic inflammatory disorder of the gastrointestinal tract whose incidence is increasing worldwide<sup>(1)</sup>. Even though its pathogenesis is not yet completely clear, it is admitted that genetically susceptible individuals (when exposed to intrinsic or extrinsic factors) may develop an aberrant immune response with subsequent change in the integrity of the intestinal barrier<sup>(2)</sup>. The incidence peaks occur between the second and third decades of life as well as after 50 years of age. In South America, there has been an increase in the incidence and prevalence of CD in the last decades in a similar way to what has been occurring in European countries and in North America<sup>(3)</sup>.

The clinical course of CD alternates between periods of activity and remission, with the most frequent intestinal manifestations being diarrhoea, abdominal pain and episodic intestinal bleeding<sup>(4)</sup>; typically, extra-intestinal manifestations are heterogeneous, including joint, cutaneous and ophthalmic inflammation. Other frequent findings in CD include the occurrence of osteoporosis, fatigue, malnutrition and pre-cachexia<sup>(5,6)</sup>.

It is well known that hypovitaminosis D is very common in CD,<sup>(7)</sup> with hypovitaminosis D being reported in up to 70% of individuals with CD and in 13% of patients associated with hypocalcaemia<sup>(8)</sup>. Factors associated with vitamin D deficiency include inadequate intake, little exposure to the sun, malabsorption secondary to both intestinal inflammation or intestinal resection, bile salt depletion, failure to convert its inactive form to active and excessive loss<sup>(8-11)</sup>.

The main function of vitamin D is to maintain calcium homeostasis - a nutrient which acts directly upon the contraction of muscle fibres - which occurs through the vitamin D receptors of membranes, and promotes an increase in the transport of calcium from the extracellular space to the intracellular one and mobilises the intracellular calcium stores<sup>(12)</sup>.

In healthy patients or with comorbidities other than CD, hypovitaminosis D seems to be related to muscle weakness, increased risk of sarcopenia, worsening physical performance, in addition to a greater propensity for falls and fractures; thus, contributing to the increase in morbidity and mortality, especially in the elderly population.<sup>(13,14)</sup>

The compromising of muscle tissue (i.e., sarcopenia) in a patient with CD has been well described in the literature<sup>(15)</sup>, despite the little association reported with hypovitaminosis D. The investigation of serum levels of vitamin D and calcium in CD (and their possible relationships with the musculoskeletal disorders) is interesting to be carried out in order to understand, at least in part, the genesis of these systemic manifestations, as well as to allow intervention with vitamin D supplementation in the appropriate context. Published studies on the impact of vitamin D supplementation on body composition and muscle function in CD are still scarce, with only observational studies investigating the association between hypovitaminosis D and muscle dysfunction<sup>(16,17)</sup>. It is our hypothesis that vitamin D supplementation in patients with CD, who have inadequate serum levels of this vitamin, may contribute to the improvement in the exercise capacity and muscle strength of these individuals.

Thus, this study aims to evaluate the effect of vitamin D supplementation on body composition, muscle strength and exercise capacity in individuals with moderate to severe CD in remission and who have insufficient or deficient serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD).

## **Materials and methods**

### **Study design and population**

This is a pilot study of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, which was performed in the period from June 2018 to September 2020 at the Inflammatory Bowel Diseases (IBD) Centre, University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora – HU-UFJF), located in Minas Gerais, Brazil. Patients with a diagnosis of moderate to severe CD in clinical remission who had serum levels of 25OHD <30mg / mL, and age >18 years and ≤ 50 years were included. Moderate to severe CD was defined by previous history in the past 12 months which included any of the following characteristics: refractory disease unresponsive to conventional therapies, steroid-dependent, presenting suggestive features of poor prognosis, such as extensive bowel disease, complex fistulising disease, or severe endoscopic lesion as defined by the presence of deep and extensive ulcers. A Harvey-Bradshaw Index (HBI) score ≤4 indicated clinical remission.

Individuals with concomitant comorbidities, such as endocrinopathies including obesity, kidney, heart, lung, neurological or autoimmune diseases, sleep disorders and

abuse of alcohol or other illicit drugs were excluded. In addition, people with factors such as adherence to extreme diet (i.e., macrobiotic or vegetarian), extensive resection of the small intestine (>100cm) were not included, as well as pregnant, lactating or menopausal women and patients who received vitamin D replacement in the last 6 months.

After recruitment, patients were randomized to be allocated into two groups: an intervention group and a placebo-controlled group. The randomization process was generated by random numbers on a computer and was carried out by the pharmaceutical researcher who performed the dispensing of vitamin D and placebo. This pharmaceutical researcher did not participate in the evaluations, and the researchers who carried out the evaluations were unaware of the groups to which the participants belonged. The participants were also not informed about which group they were allocated in.

The present study was approved by the Ethics Committee for Research in Humans of the Federal University of Juiz de Fora [HU/UFJF] under permit number 1.298.426 and was registered in ClinicalTrials.gov (NCT02704624). All patients signed a freely informed consent term before being admitted in the investigation.

### **Demographic and CD-related characteristics**

For the sake of inclusion, the eligibility criteria and clinical history were analysed. The following data from the medical records were compiled: sex, age, weight, height, body mass index (BMI), current smoking status and possible associated comorbidities. CD-related characteristics were recorded, including disease duration, disease location and behaviour according to the Montreal classification<sup>(18)</sup>, HBI score and CD-related surgical history.

### **Evaluations**

The research participants underwent the following systematic assessments in the baseline: clinical, laboratory, body composition/ anthropometry, muscle strength and exercise capacity.

The following serum reference values were considered: 25OHD: <20ng/ mL as deficiency, between 21 to 29ng/mL as insufficiency and > 30ng/mL as satisfactory<sup>(19 - 21)</sup>; calcium: 8.5-10.5 mg/dl<sup>(22)</sup> and parathyroid hormone (PTH): 10-65 mg/dl<sup>(23)</sup>.

For the assessment of body composition and anthropometry, the bio impedance device (Quantum BIA-101 Q, RJL-101 TM (Detroit, MI), tetra polar, with digital display) was used to provide the resistance and reactance values. The low intensity electric current is diffused throughout the body, making it possible to first measure the amount of water, intra and extra-cellular space, to subsequently measure lean mass and body composition.

The measurements were taken in the supine position after 15 minutes of rest. To obtain lean mass values (kg), the following equation<sup>(19)</sup> was used:  $MM = \text{total body water}/0.732$ ;  $\text{total body water} = 0.69 \times \text{height}^2 \times \text{resistance} + 0.8$ . With the value obtained for lean mass (kg), the BMI - lean mass index was calculated, analogously to the BMI, using the lean mass (in kilogram)/height<sup>2</sup> (in meters) ratio to determine muscle depletion<sup>(24)</sup>.

In addition to bio impedance (BIA), an estimation of nutritional status was performed using the Body Mass Index (BMI) - as proposed by the World Health Organization (WHO) – by obtaining height through a stadiometer and weight with a mechanical scale of the brand Filizola<sup>TM</sup>. The calculation was performed using the formula:  $BMI = \text{weight}(\text{kg})/\text{height}(\text{m})^2$ .

The assessment of muscle strength was measured using the maximum handgrip strength, using a handheld dynamometer, which is a fast, low-cost and reproducible test. During the test, the participants were instructed to sit in a chair with a backrest, without support for the arms, in an upright position, with the elbow flexed at a 90° angle, with the wrist between 0 to 30° of extension.

Three measurements were made and the average handgrip strength, expressed in kgf, was obtained. During the test, the participants were encouraged to exercise their maximum strength through oral stimuli given by the researcher<sup>(25,26)</sup>.

To evaluate the exercise capacity, the Shuttle test<sup>(27)</sup> was used. This test consists of a 10-meter walk done by the participants, with progressive speeds dictated by an audible signal. The test is completed when the participant is unable to maintain the required walking speed according to the audible signal. The total distance covered is indicative of the exercise capacity.

## **Intervention**

Participants included in the study were randomized and allocated to one of two groups: intervention group, which received 50,000 IU of vitamin D (cholecalciferol) once a week, in pill form, for six months; and the placebo group, which received a weekly tablet, identical to the experimental group, but with an inert substance, for the same period. Telephone calls were made every fortnight to assess adherence to treatment and possible complications.

Participants in the placebo group received adequate vitamin D supplementation after completion of the study and break in blinding.

## **Reassessment**

After 6 months of oral cholecalciferol supplementation, the same baseline assessments were performed in both groups.

## **Statistical analysis**

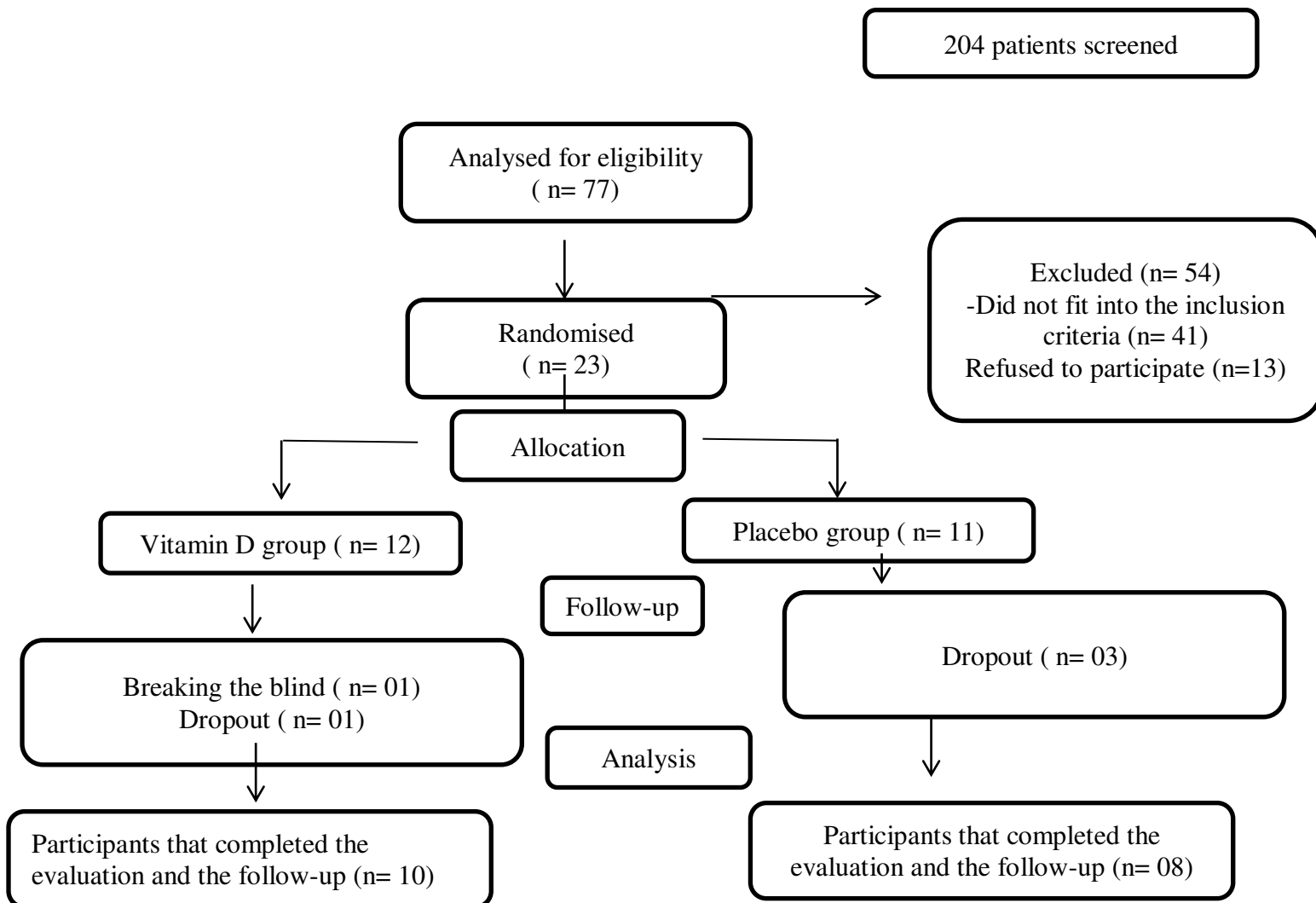
The collected data were analysed using specific statistical software (SPSS – Statistical Package for the Social Sciences™, version 21.0). The data were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation. The following variables were analysed as independent variables: sex, BMI, abdominal girth and waist circumference, muscle mass, adipose tissue, muscle strength and exercise capacity. Serum vitamin D levels were analysed as dependent variables. To compare variables between groups, the unpaired *t* test was used. The probability for type I error was assumed to be 5% in all tests ( $p < 0.05$ ).

## **Results**

### **Study population**

A total of 204 patients with CD underwent screening for the inclusion criteria. Among these, 77 were eligible, and 64 of these patients agreed to participate in the research and were referred for initial evaluation. However, 41 (53.2%) patients were not enrolled, because they had at least one of the study exclusion criteria. The remaining 23 (29.9%) eligible participants were randomized. Figure 1 shows the flowchart of the participants during the study.

Figure 1. Flowchart of the participants during the study



Baseline characteristics of the participants are shown in Table 1. The average ( $\pm$ SD) patient age was 39.1 ( $\pm$  10.1), and 55.5% were females. The average duration of disease was 9.5 years. The most common location of CD was ileum (55.5%) and a phenotype structuring or penetrating was observed in 66.6%.

Surgical resections were performed in 38% of patients. At the baseline, 77.7% were under anti-TNF therapy and 50% on thiopurines.

Baseline features did not differ between the patients randomized for the intervention group with cholecalciferol or placebo, except regarding to PTH levels significantly higher in those treated with cholecalciferol (Table 1). All patients evaluated remained on clinical remission throughout 6 months of follow-up.

Table1. Baseline characteristics of patients with Crohn's disease

Variable	Intervention group (n = 10)	Placebo group (n = 08)
Age (years)	39.1 ± 10.1	39.2 ± 10.0
Sex (female / male)	6 / 4	4 / 4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,5 ± 4,0	27.0 ± 5.6
Active smokers	1	1
CD Location (L1/L2/L3)	6 / 1 / 3	4 / 1 / 3
CD Behavior (B1/B2/B3/B1p/B2p/B3p)	5 / 0 / 3 / 0 / 1 / 1	0 / 4 / 2 / 1 / 1 / 0
Disease Duration (years)	10.30 ± 7.9	8.7 ± 5.4
Harvey-Bradshaw index	0.50 ± 0.97	1.25 ± 1.58
Surgical resection	4	3
Vitamin D	19.7 ± 5.5	23.4 ± 3.2
PTH (mg/dl)	78.0 ± 13.4*	48.2 ± 10.9
Calcium (mg/dl)	10.0 ± 2.0	9.6 ± 0.4

Abbreviations: BMI: body mass index; L1: ileal; L2: colonic; L3: ileocolonic; B1: nonstricturing, nonpenetrating; B2: stricturing; B3: penetrating; B1p: nonstricturing, nonpenetrating with perianal disease modifier B2p: stricturing with perianal disease modifier; B3p: penetrating with perianal disease modifier; PTH: parathyroid hormone. \* = P < 0.05; for all others calculations, P > 0.05.

### **Body composition and physical function**

Table 2 depicts serum levels of vitamin D, body composition and physical function data on baseline and after 6 months of treatment with cholecalciferol or placebo. As expected, there was an increase in serum vitamin D levels for the cholecalciferol-treated group compared to the placebo group (p=0.004). Conversely, there was no significant difference in the variables related to body composition, anthropometric, muscle strength and exercise capacity between the groups treated with vitamin D or placebo.



Table 2. Serum levels of vitamin D, body composition and physical function data on baseline and after 6 months of treatment with cholecalciferol or placebo

Variable	Baseline		6 months after therapy		Intergroup difference	P value
	Intervention group	Placebo group	Interventio n group	Placebo group		
Vitamin D (mg/dl)	19.7 ± 5.5	23.4 ± 3.2	32.8 ± 6.0*	22.8 ± 2	18.4 ± 4	0.004
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 4.0	27 ± 5.6	24.7 ± 4.1	28 ± 4,6	0.34 ± 0.6	0.59
Lean mass (Kg)	47.2 ± 9.8	51.6 ± 13.8	48.1 ± 10.5	51.8 ± 13,6	2.3 ± 1.8	0.22
Fat mass (Kg)	19.7 ± 8.6	27.2 ± 8.7	20.6 ± 9.1	26.9 ± 8.7	-0.62 ± 1.6	0.79
AG (cm)	90.2 ± 10.7	97.6 ± 13.3	89.3 ± 10.7	98.3 ± 13.3	-1.6 ± 3.7	0.68
WC (cm)	83.9 ± 10.7	88.4 ± 15.8	82.3 ± 10.7	88.9 ± 15.8	-1.75 ± 3.2	0.59
Strength (kgf)	35.4 ± 10.9	42.9 ± 14.9	35.1 ± 12.2	40.2 ± 14.9	0.45 ± 1.45	0.45
Exercise C. (m)	555 ± 251	675 ± 276	627 ± 220	610 ± 291	6.43 ± 87.45	0.94

Abbreviations: BMI: body mass index; AG: Abdominal girth; WC: Waist circumference;

Exercise C: Exercise capacity. \* = P < 0.05

## Discussion

The objective of this pilot study was to evaluate the effectiveness of vitamin D supplementation compared to placebo on body composition, muscle strength and exercise capacity in patients with CD in remission who had hypovitaminosis D. Our findings show that vitamin D supplementation increased serum vitamin D levels; however, did not have a significant positive impact on these outcomes.

The study population consisted of eutrophic adults and partly overweight in the phase of remission of CD, but with serum levels of vitamin D deficiency or insufficiency. After 6 months, it was observed that supplementation of 50,000 IU/weekly of vitamin D, in the form of cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>), was able to correct hypovitaminosis D safely and without reports of adverse effects.

Studies involving the effects of vitamin D supplementation in participants with CD have yielded mixed results<sup>(16,17)</sup> and are mostly aimed at evaluating the response on the inflammatory profile of active CD<sup>(28)</sup> or the effect on bone health of these patients<sup>(29)</sup>.

Vitamin D deficiency in CD is associated with the inflammatory cascade observed in this condition<sup>(30,31)</sup>, and may correlate with the presence of fatigue in the active phase of the disease<sup>(32)</sup>. The role of hypovitaminosis D in muscle dysfunction remains controversial. It is well known that skeletal muscle is the main reservoir of vitamin D receptors, which are expressed in muscle cells and are critical mediators of myogenesis and contractility<sup>(33)</sup>. It is noteworthy that both hypovitaminosis D and chronic inflammation due to CD share pathogenic pathways that trigger sarcopenia<sup>(16)</sup>. From this perspective, the hypothesis that vitamin D supplementation may impact the structure and muscle function of individuals with CD who have vitamin D deficit it is plausible.

A study carried out in a pediatric population with IBD aimed to assess the relationship between vitamin D deficiency and body composition<sup>(34)</sup>. Although no association was found between serum vitamin D levels and inflammatory biochemical markers with body composition, it was observed that hypovitaminosis D contributed to both skeletal muscle inflammation and increased proinflammatory cytokines, such as interleukin-6, which is a risk factor for the development of sarcopenia<sup>(35,36)</sup>. In sarcopenic elderly people, the association between adequate serum levels of vitamin D and adequate protein intake with the improvement of lean mass, strength and functionality has already been demonstrated<sup>(37)</sup>.

Our results show that high-dose vitamin D supplementation for a period of six months was able to correct vitamin D levels in individuals with CD in remission; however, it was not able to increase lean mass, reduce fat mass or improve strength and exercise capacity. We hypothesized that some reasons could justify these findings: firstly, as it is a pilot study with a small sample size, this may have led to the occurrence of a Type II error; secondly, the sample was predominantly of young and eutrophic adults, probably still without the muscle dysfunction resulting from sarcopenia secondary to chronic disease and aging. Alternatively, it is possible to speculate that vitamin D is not, in isolation, a crucial determinant for the proper functioning of the musculoskeletal system in patients with CD in remission. It should also be noted that all participants were in remission when included in the study. Previous studies have shown an increase in fat mass and lean mass in patients who were active in the disease and who

achieved remission with biological therapy<sup>(38,39)</sup>. Additionally, it is worth speculating that the fact that the patients evaluated have good nutritional status, muscle strength and preserved exercise capacity, may suggest that vitamin D supplementation does not promote potential gain in healthy individuals with good physical function, despite having CD and hypovitaminosis D. Arguably, in CD patients with underlying hypovitaminosis D and sarcopenia, vitamin D supplementation can elicit positive effects on these attributes.

As a limitation of this pilot study, we highlight the small sample size that may have led to a type II error. This limitation may have happened due to the difficulty in attracting participants with CD in remission and hypovitaminosis D from a single centre. Besides, as it is a medium-term intervention, there were losses of follow-up and inadvertent blinding breaking, which also made it difficult to compose a more robust sample.

## **Conclusions**

The findings from this pilot study suggest that vitamin D supplementation in patients with CD in remission is safe and effective for correcting hypovitaminosis D, but does not have a significant impact on body composition, muscle strength and exercise capacity. Future multicentre, prospective, randomized and controlled studies are needed to investigate the real long-term impact of vitamin D supplementation on the musculoskeletal system of individuals with CD and hypovitaminosis D, aiming to confirm or not the preliminary findings of this pilot study.

**Special thanks to:** Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais, processo nº: APQ-01861-14, e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, cod.001.

## References

1. Zaltman C, Parra RS, Sasaki LY, Santana GO, Ferrari M de LA, Miszputen SJ, et al. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. *WJG*. 14 de janeiro de 2021;27(2):208–23.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. novembro de 2012;380(9853):1590–605.
3. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *WJG*. 21 de dezembro de 2019;25(47):6866–75.
4. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2002;13.
5. Loftus EV. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. dezembro de 2004;6(6):506–13.
6. Vázquez MA, Lopez E, Montoya MJ, Giner M, Pérez-Temprano R, Pérez-Cano R. Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease COMPARED with a healthy population: a prospective case-control study. *BMC Gastroenterol*. dezembro de 2012;12(1):47.
7. Tajika M, Matsuura A, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Kato T, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. junho de 2004;39(6):527–33.
8. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1º de dezembro de 2004;80(6):1717S-1720S.
9. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1º de agosto de 2008;88(2):491S-499S.

10. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 o 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* dezembro de 2005;16(12):1649–54.
11. Cantorna MT, Mahon BD. *The Journal of Rheumatology.* 2005;32:11.
12. Heaney RP. Vitamin D Depletion and Effective Calcium Absorption. *J Bone Miner Res.* 1º de julho de 2003;18(7):1342–1342.
13. Scott D, Blizzard L, Fell J, Ding C, Winzenberg T, Jones G. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults: Vitamin D, sarcopenia and physical activity. *Clinical Endocrinology.* novembro de 2010;73(5):581–7.
14. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1º de dezembro de 2003;88(12):5766–72.
15. Lee CH, Yoon H, Oh DJ, Lee JM, Choi YJ, Shin CM, et al. The prevalence of sarcopenia and its effect on prognosis in patients with Crohn's disease. *Intest Res.* 30 de janeiro de 2020;18(1):79–84.
16. Salacinski AJ, Regueiro MD, Broeder CE, McCrory JL. Decreased Neuromuscular Function in Crohn's Disease Patients Is Not Associated with Low Serum Vitamin D Levels. *Dig Dis Sci.* fevereiro de 2013;58(2):526–33.
17. Van Langenberg DR, Della Gatta P, Warmington SA, Kidgell DJ, Gibson PR, Russell AP. Objectively measured muscle fatigue in Crohn's disease: Correlation with self-reported fatigue and associated factors for clinical application. *Journal of Crohn's and Colitis.* fevereiro de 2014;8(2):137–46.

18. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2005;19(suppl a):5A-36A.
19. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood)*. setembro de 2010;235(9):1034–45.
20. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. julho de 2005;16(7):713–6.
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. julho de 2011;96(7):1911–30.
22. Moe SM. Calcium Homeostasis in Health and in Kidney Disease. In: Terjung R, organizador. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016 [citado 28 de abril de 2021]. p. 1781–800. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c150052>
23. Duarte PS, Fujikawa GY, Aldighieri FC, Brandão CMA, Hauache OM, Martins LRF, et al. Relação dos níveis séricos de cálcio e paratormônio com a positividade da cintilografia das paratiróides. *Arq Bras Endocrinol Metab*. dezembro de 2002;46(6):654–60.
24. Pichard C, Kyle UG, Bracco D, Slosman DO, Morabia A, Schutz Y. Reference values of fat-free and fat masses by bioelectrical impedance analysis in 3393 healthy subjects. *Nutrition*. abril de 2000;16(4):245–54.
25. Innes E. Handgrip strength testing: A review of the literature. *Aust Occ Ther J*. setembro de 1999;46(3):120–40.
26. Klidjian AM, Foster KJ, Kammerling RM, Cooper A, Karran SJ. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. *BMJ*. 4 de outubro de 1980;281(6245):899–901.

27. Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability. :7.
28. Brennan Laing B, Cavadino A, Ellett S, Ferguson LR. Effects of an Omega-3 and Vitamin D Supplement on Fatty Acids and Vitamin D Serum Levels in Double-Blinded, Randomized, Controlled Trials in Healthy and Crohn's Disease Populations. *Nutrients*. 18 de abril de 2020;12(4):1139.
29. Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, Jen H, Vaudan E, Abraham N, et al. Randomized trial of etidronate plus calcium and vitamin D for treatment of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. fevereiro de 2005;3(2):122–32.
30. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *n engl j med*. 2007;16.
31. Jorgensen SP, Hvas CL, Agnholt J, Christensen LA, Heickendorff L, Dahlerup JF. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *Journal of Crohn's and Colitis*. novembro de 2013;7(10):e407–13.
32. Nocerino A, Nguyen A, Agrawal M, Mone A, Lakhani K, Swaminath A. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. *Adv Ther*. janeiro de 2020;37(1):97–112.
33. Boland RL. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Endocrinology*. dezembro de 2011;347(1–2):11–6.
34. Mager DR, Carroll MW, Wine E, Siminoski K, MacDonald K, Kluthe CL, et al. Vitamin D status and risk for sarcopenia in youth with inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Nutr*. abril de 2018;72(4):623–6.
35. Pojednic RM, Ceglia L, Lichtenstein AH, Dawson-Hughes B, Fielding RA. Vitamin D receptor protein is associated with interleukin-6 in human skeletal muscle. *Endocrine*. junho de 2015;49(2):512–20.

36. Pojednic RM, Ceglia L, Olsson K, Gustafsson T, Lichtenstein AH, Dawson-Hughes B, et al. Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and Vitamin D<sub>3</sub> on the Expression of the Vitamin D Receptor in Human Skeletal Muscle Cells. *Calcif Tissue Int.* março de 2015;96(3):256–63.
37. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. *Clinical Nutrition.* abril de 2018;37(2):551–7.
38. Santos JC dos, Malaguti C, Lucca F de A, Cabalzar AL, Ribeiro TC da R, Gaburri PD, et al. Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. *Rev Assoc Med Bras.* maio de 2017;63(5):407–13.
39. Lucca F de A, Malaguti C, Chebli LA, Reboredo MM, Pinheiro BV, Ribeiro TC da R, et al. Infliximab-induced remission improves physical activity in patients with active Crohn's disease. *Rev Assoc Med Bras.* novembro de 2020;66(11):1566–72.



## APÊNDICE

### APÊNDICE A - Termo de consentimento livre esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP/UFJF

36036-900 JUIZ DE FORA - MG – BRASIL

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Biorrepositório)**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa “*Impacto dos níveis séricos de vitamina D e cálcio na composição corporal, densidade mineral óssea, força muscular, tolerância ao exercício, fadiga e atividade inflamatória em pacientes com Doença de Crohn*”. Nesta pesquisa, pretendemos avaliar se há deficiência de vitamina D em pacientes com Doença de Crohn e, se houver, qual sua influência nos ossos, músculos e em seu intestino. Desejamos analisar também se a suplementação dessa vitamina trará benefícios aos pacientes portadores da doença.

Ao concordar em participar dessa pesquisa, assinando abaixo, você deverá estar ciente de todas as etapas a que será submetido e conhecer seus riscos, conforme explicado a seguir:

1. Exame de sangue: da mesma forma como outros exames de sangue que você certamente já fez, será coletada uma quantidade pequena de sangue (uma colher de sopa - aproximadamente 20ml), com agulha e seringa estéreis e descartáveis, uma para cada participante, ou seja, sem risco de contaminação. Pode ocorrer um pequeno desconforto na hora da introdução da agulha na pele, como se fosse uma “picada de inseto”. O sangue coletado será armazenado no congelador do laboratório até ser analisado e o restante será descartado de forma adequada, em local apropriado, não sendo mais utilizado em nenhuma outra pesquisa.

2. Avaliação antropométrica: será realizada por um dos pesquisadores. Sua altura e peso serão anotados. Em seguida, será realizado um exame chamado bioimpedância, que medirá a quantidade de gordura e músculo no seu corpo. Para isso, usaremos eletrodos que serão colados nos seus braços e pernas, enquanto você permanece deitado. Você não sentirá nada neste exame e não há risco de choques.

3. Densitometria óssea: esse é um exame simples, semelhante ao raio X, que serve para mostrar como estão seus ossos. Você ficará deitado em uma maca, enquanto o aparelho avalia seu corpo, utilizando uma fonte de radiação muito pequena. É um exame indolor e que não necessita de cuidados especiais.

4. Teste de esforço: o objetivo desse teste é avaliar seu condicionamento físico, ou seja, sua resistência em uma caminhada. Você irá caminhar sobre uma esteira, por um curto período de tempo. Um médico irá observá-lo durante todo o teste, utilizando eletrodos colados ao seu peito para monitorar o comportamento do seu coração durante todo o exame.

Caso sinta algum desconforto ou não consiga mais manter o ritmo da caminhada, você poderá pedir para que o teste seja interrompido.

5. Teste de força muscular: teste feito para medir o quanto de força você tem. Para isso, você deverá apertar um aparelho com as mãos, fazendo a maior força que conseguir. Esse aparelho medirá a sua força.

6. Questionários: você responderá a três questionários sobre seus hábitos alimentares, sua qualidade de vida e o cansaço que você sente no dia a dia.

7. Colonoscopia e biópsia: esses são exames que você já realiza periodicamente no acompanhamento de sua doença. Participando dessa pesquisa, as biópsias que serão retiradas de seu intestino serão analisadas por médicos especialistas nessa função, como já é feito de costume. As informações obtidas com esses exames serão utilizadas na pesquisa e estarão disponíveis para você e seu médico.

8. Suplementação de vitamina D: por um período de 6 meses, você receberá suplementação de vitamina D. Comprimidos da vitamina serão fornecidos gratuitamente pelos pesquisadores e deverão ser tomados diariamente, sem falhas.

Embora a suplementação de vitamina D possa causar hipervitaminose, que é o aumento excessivo da vitamina no organismo, a dose tomada será baixa, reduzindo as chances de sua ocorrência. Além disso, durante todo o período da suplementação você será acompanhado por um médico, que estará atento e interromperá a suplementação caso apareçam sinais de hipervitaminose. Se ainda assim forem identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, você tem assegurado o direito à indenização, bem como avaliação, exames e tratamento gratuitos no Hospital Universitário.

Essa pesquisa contribuirá para identificar o papel da deficiência de vitamina D em pacientes com Doença de Crohn e se a sua suplementação traz benefícios. Assim, sua participação nesta pesquisa poderá vir a ajudar no tratamento dos pacientes que possuem a doença e a melhorar a qualidade de vida dessas pessoas.

Para participar deste estudo, você não terá custo algum, porém também não lhe será ofertado qualquer recompensa financeira, pois sua participação deverá ser VOLUNTÁRIA.

Sua identificação não será revelada, de modo que seu nome e dados de documentos permanecerão em sigilo e não serão expostos em congressos, publicações ou qualquer outro meio. Os dados coletados nesta pesquisa serão identificados apenas por um código a ser estabelecido pelos pesquisadores.

Você poderá solicitar orientações sobre o trabalho quando desejar e, a qualquer momento, caso deseje, poderá deixar de participar desta pesquisa, sem que sua decisão implique em qualquer prejuízo para você e sem que isso interfira em seu acompanhamento médico ou tratamento a que já esteja sendo submetido.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, de modo que uma será arquivada pelo Pesquisador Responsável, no Núcleo de Pesquisa em Gastroenterologia Clínica da UFJF, e a outra lhe será fornecida. Os dados e instrumentos utilizados nesta pesquisa ficarão arquivados com o Pesquisador Responsável por um período de 5 (cinco) anos e, após esse tempo, serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa *“Impacto dos níveis séricos de vitamina D e cálcio na composição corporal, densidade mineral óssea, força muscular, tolerância ao exercício, fadiga e atividade inflamatória em pacientes com Doença de Crohn”* de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar, se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_ .

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas a respeito dos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**CEP - Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humano-UFJF**

Campus Universitário da UFJF - Pró-Reitoria de Pesquisa

CEP: 36036-900 . Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

**Pesquisador Responsável: Carla Malaguti**

Endereço: Rua Ludwig Van Bethoven 81, CEP: 36036-634 / Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 3211-4345 / (32) 9199-3329

E-mail: c\_malaguti@yahoo.com.br

**ANEXOS****ANEXO A – Comprovante de aceite de submissão do artigo para publicação**

Mariana Rodvalho <onbehalf@m  
anuscriptcentral.com>



Ter, 18/05/2021 10:34

Para: carlamalaguti@gmail.com; felipe.meirelles2013@gmail.com

Cc: Você; carlamalaguti@gmail.com +5 pessoas

18-May-2021

Dear Mrs. Malaguti

Your manuscript entitled "Effect of vitamin D supplementation on body composition, muscle strength and exercise capacity of patients with Crohn's disease in remission and hypovitaminoses D" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Arquivos de Gastroenterologia.

Your manuscript ID is AG-2021-0104.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo> and edit your user information as appropriate.