



**Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

LORENA NAGME DE OLIVEIRA PINTO

**EFICÁCIA E ADERÊNCIA À SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN EM REMISSÃO E
HIPOVITAMINOSE D: ESTUDO PILOTO DE UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

**JUIZ DE FORA
2019**

LORENA NAGME DE OLIVEIRA PINTO

**EFICÁCIA E ADERÊNCIA À SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN EM REMISSÃO E
HIPOVITAMINOSE D: ESTUDO PILOTO DE UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

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
2019**

LORENA NAGME DE OLIVEIRA PINTO

**EFICÁCIA E ADERÊNCIA À SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN EM REMISSÃO E HIPOVITAMINOSE D:
ESTUDO PILOTO DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO,
PLACEBO-CONTROLADO**

Dissertação apresentada na defesa de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde: área de Concentração Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

APROVADO EM: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dra. Liliana Andrade Chebli
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dra. Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

DEDICATÓRIA

Para Vagner, Arthur e Matheus. Sem os
quais, nada faria sentido.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, que acendeu em nós a luz do conhecimento e suas infinitas possibilidades.

A todos os pacientes que aceitaram participar dessa pesquisa. Sem eles, nada disso seria possível.

À minha coorientadora, Carla, por sua dedicação a esse projeto e sua generosidade em compartilhar conhecimento.

Ao meu orientador, Júlio, pela oportunidade concedida e por ensinar com humildade e delicadeza.

Aos nossos parceiros e colaboradores, não saberia citar todos, mas, em especial, Marcelo Silvério, Lúcio Lemos, Viviane Angelina, José Otávio do Amaral, Ludmila Caputo e, ao meu querido aluno, Álvaro Grossi por estarem sempre prontos a ajudar.

Às minhas colegas de pesquisa, Thais Almeida e Carolina Oliveira por dividirem comigo o peso e as responsabilidades desse trabalho.

EPÍGRAFE

“Quem nunca errou, nunca experimentou nada novo.”

(Albert Einstein)

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal imunomediada. Sabe-se que a vitamina D desempenha papel na regulação da resposta imune e ajuda manter a integridade musculoesquelética. Os pacientes com DC, frequentemente, apresentam baixos níveis séricos de vitamina D. O presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de vitamina D na força muscular e fadiga em pacientes com DC e hipovitaminose D. Secundariamente, também será observado se a dose de 50.000 UI / semanal de vitamina D é bem tolerada e capaz de elevar os níveis séricos de vitamina D (25-OH-D) nos pacientes estudados.

Este foi um estudo piloto envolvendo 10 pacientes oriundos de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, em andamento, que compreenderá uma amostra de 110 pacientes com DC em remissão. Os pacientes foram aleatoriamente alocados em dois grupos: recebendo doses semanais de 50.000 UI de vitamina D ou placebo durante 6 meses. A força muscular foi avaliada pela dinamometria manual e a fadiga auto-relatada através do questionário de Chalder tomadas antes e no final do 6º mês após a intervenção. Contatos semanais foram realizados via telefone para avaliar efeitos adversos e contagem de comprimidos em intervalos de 3 meses para avaliar aderência.

Todos os pacientes permaneceram em remissão até a finalização do estudo. Não foram relatados efeitos adversos e houve adesão à suplementação de vitamina D. Os níveis de vitamina D alcançaram valores dentro dos limites inferiores da normalidade, porém não foi observado o aumento da força muscular no grupo teste. Nesse grupo, dois pacientes (100%) com fadiga na inclusão obtiveram reversão da fadiga após a intervenção.

O protocolo de reposição de vitamina D foi bem tolerado e gerou boa aderência na população estudada. Essa intervenção elevou os níveis séricos de vitamina D, porém foi incapaz de gerar aumento da força muscular, embora tenha produzido redução dos sintomas de fadiga. Estes achados preliminares sugerem um possível benefício da vitamina D para o tratamento da fadiga na DC, o qual deverá ser confirmado com a ampliação da casuística.

ClinicalTrials.gov Identifier NCT02704624. Data de registro: 02/24/2016.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Vitamina D, Fadiga, Força Muscular

Summary

Crohn's disease (CD) is an immune-mediated inflammatory bowel disease. It is known that vitamin D plays a role in regulating the immune response and helps maintain musculoskeletal integrity. Patients with CD often have low serum vitamin D levels. The present study aims to evaluate the effect of vitamin D supplementation on muscle strength and fatigue in patients with CD and D hypovitaminosis. Secondly, it will also be observed if the dose of 50,000 IU / weekly of vitamin D is well tolerated and capable of raising serum vitamin D levels (25-OH-D) in the patients studied.

This was a pilot study involving 10 patients from a current, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial, which will comprise a sample of 110 patients with CD in remission. Patients were randomly allocated into two groups: weekly doses of 50,000 IU of vitamin D or placebo for 6 months. Muscle strength was assessed by manual dynamometry and self-reported fatigue using the Chalder questionnaire taken before and at the end of the 6th month after the intervention. Weekly contacts were conducted via telephone to assess adverse effects and tablet counts at 3-month intervals to assess adherence.

All patients remained in remission until completion of the study. No adverse effects were reported and adherence to vitamin D supplementation was observed. Vitamin D levels reached values within the lower limits of normality, but the increase in muscle strength in the test group was not observed. In this group, two patients (100%) with fatigue in the inclusion obtained a reversion of fatigue after the intervention.

The vitamin D replacement protocol was well tolerated and generated good adherence in the study population. This intervention elevated serum levels of vitamin D, but was unable to generate increased muscle strength, although it produced reduced fatigue symptoms. These preliminary findings suggest a possible benefit of vitamin D for the treatment of fatigue in CD, which should be confirmed with the increase in the casuistry.

ClinicalTrials.gov Identifier NCT02704624. Date of registration: 02/24/2016.

Keywords: Crohn Disease, Fatigue, Muscle Strength, Vitamin D.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Sumário da Síntese de Vitamina D.....	12
FIGURA 2 - Fluxograma das Fases do Estudo.....	23

Sumário

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 A VITAMINA D E SUAS AÇÕES EXTRA ESQUELÉTICAS.....	11
1.2 VITAMINA D E FORÇA MUSCULAR.....	13
1.3 VITAMINA D E FADIGA.....	15
1.4 DOENÇA DE CROHN (DC).....	16
1.5 DOENÇA DE CROHN, HIPOVITAMINOSE D, FORÇA MUSCULAR E FADIGA.....	17
2 OBJETIVO	18
3 JUSTIFICATIVA/HIPÓTESE	19
4 MATERIAL E MÉTODOS	20
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	20
4.2 RECRUTAMENTO.....	21
4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
4.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
4.3 PROCEDIMENTOS	21
4.3.1 AVALIAÇÕES DE FASE 1	21
4.3.1.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA	21
4.3.1.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA.....	22
4.3.1.3 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR.....	22
4.3.1.4 AVALIAÇÃO DE FADIGA.....	22
4.3.2 INTERVENÇÃO – FASE 2	22
4.3.3 REAVALIAÇÃO – FASE 3	23
ARTIGO 1	25
5 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE	51
ANEXO	55

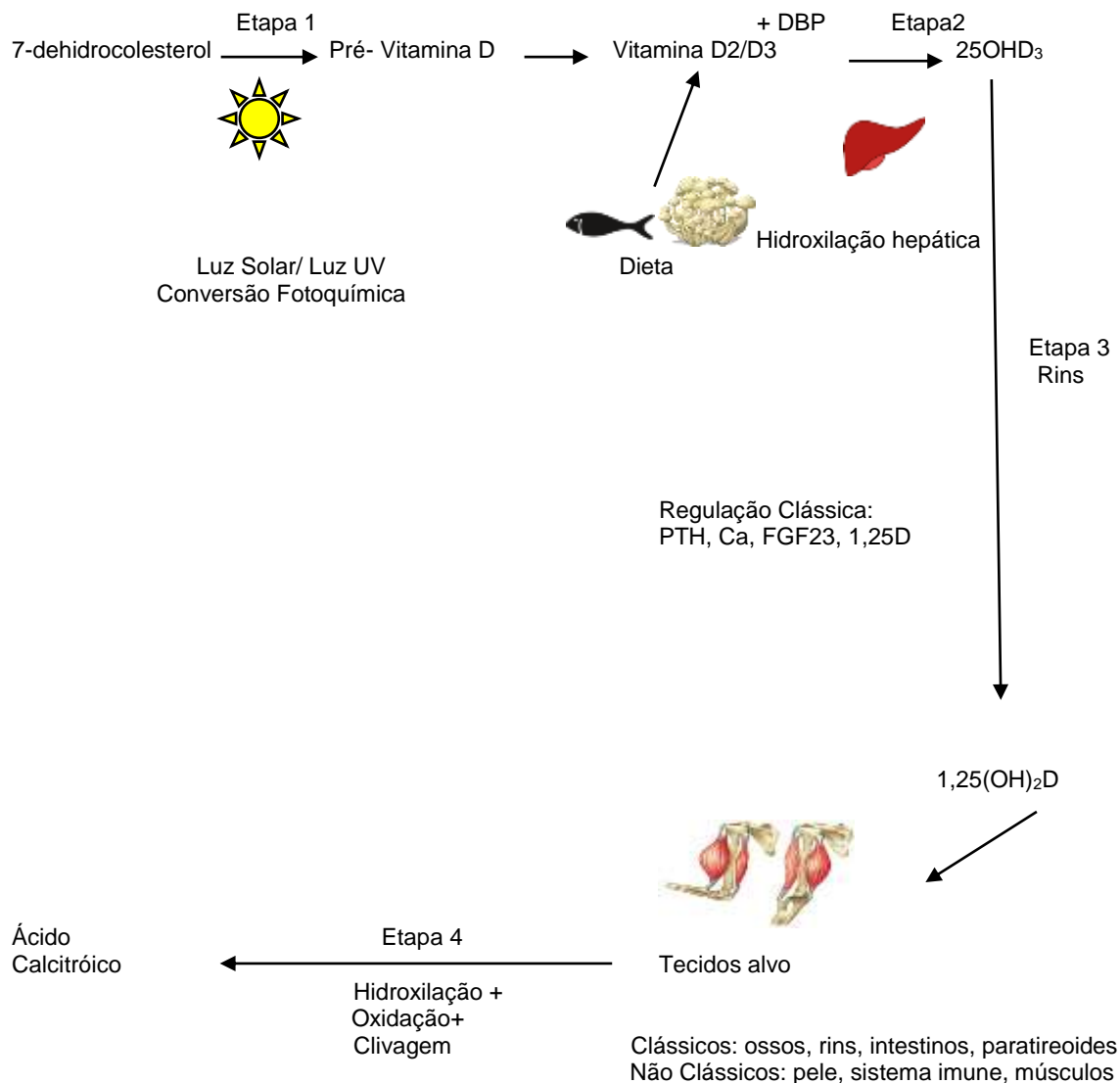
1 INTRODUÇÃO

1.1 A Vitamina D e Suas Ações Extra Esqueléticas

O colecalciferol (vitamina D3) e o ergocalciferol (vitamina D2) são moléculas coletivamente conhecidas como Vitamina D (VD), que por definição, não é uma vitamina verdadeira, uma vez que, se assim o fosse, deveria ser obtida, exclusivamente, através de dieta. O termo incorreto é remanescente do trabalho de pesquisadores pioneiros do início do século XX. A vitamina D3 pode ser obtida pela ingestão de alimentos (principalmente peixes gordurosos), porém é, majoritariamente, sintetizada na pele através da ação fotoquímica dos raios UVB sobre o 7-deidrocolesterol, transformando-o em pré-vitamina, que, posteriormente, sofre isomerização dependente de temperatura e é convertida em vitamina D3 propriamente dita. Essa conversão não enzimática é responsável pela produção de 60% a 80% da necessidade de vitamina D do organismo (DE PAULA; ROSEN, 2012). Após ser produzida, é absorvida para a corrente sanguínea e carregada até o fígado por proteínas ligantes de vitamina D, onde sofre hidroxilação em 25 hidroxivitamina D (25OHD). O quantitativo final desse processo é, totalmente, dependente do aporte de substrato que chega até o órgão e representa a maior concentração sérica do hormônio (DE PAULA; ROSEN, 2012). A 25OHD é, então, transportada até os rins, onde sofre nova hidroxilação em 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol), que vai se ligar aos receptores de vitamina D (VDR) em órgãos alvo habituais (rins, osso e intestino), atuando na homeostase do cálcio e, em órgãos alvo não habituais (diversas células e músculos) exercendo ações independentes desse íon (DE PAULA; ROSEN, 2012).

A vitamina D possui produção complexa que envolve diferentes fontes (exógena e endógena), diferentes tecidos e um complexo sistema regulatório (Figura1) que compreende a ação dos raios solares, PTH (paratormônio), cálcio, fósforo e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) (ADAMI *et al.*, 2008; DE PAULA; ROSEN, 2012). Segundo PŁUDOWSK *et al.* (2013), nível sérico de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL, configura insuficiência e, abaixo de 20 ng/mL é considerado deficiência, sendo a dose máxima recomendada, a fim de minimizar riscos de possíveis efeitos colaterais, para adultos em geral de 4.000 a 10.000 UI/dia.

Figura 1 - Sumário da Síntese de Vitamina D



Fonte: baseado em Girgis *et al.*, 2013.

Devido a sua característica pleiotrópica, à ampla expressão do VDR pelas células e aos múltiplos genes (cerca de 3% do genoma humano) influenciados pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, diversos estudos, ainda conflitantes em seus resultados, têm sido conduzidos com o objetivo de elucidar a ação da vitamina D em órgãos alvo não habituais e, quais níveis séricos seriam necessários para se atingir determinado efeito desejado (A.; M.F., 2013; DE PAULA; ROSEN, 2012; NARULA *et al.*, 2017; XIA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, achados intrigantes vieram à luz do conhecimento geral. Wang *et al.* (2017) através de um estudo genético, envolvendo 1.812 indivíduos, descreveu a influência do VDR na composição da microbiota intestinal humana. Outros estudos demonstraram que alguns genes envolvidos no aparecimento da DC (NOD2 e DEB4/HBD2) são alvos da ação do calcitriol e que esse, também, atua inibindo a resposta

inflamatória dependente de linfócitos T em tecidos periféricos, sendo que a suplementação de VD tem resultado em período de remissão da doença mais longo (BOUILLON *et al.*, 2018).

Embora diversas ações não habituais da VD já estejam bem estabelecidas, seu papel no músculo e na fadiga ainda são muito debatidos. A $1,25(OH)_2D$ exerce sua ação nas células musculares através das vias genômica e não genômica. A primeira ocorre pelo transporte da vitamina até o núcleo da célula, resultando em síntese de proteínas e aumento da proliferação celular. A segunda, se dá pelo aumento de cálcio intracelular, que leva ao incremento da força e função muscular pela ação de segundos mensageiros (BARTOSZEWSKA; KAMBOJ; PATEL, 2010; HAMILTON, 2010). Xia *et al.* (2019), em um estudo envolvendo 275 homens e 518 mulheres, concluiu que os valores de 25OHD se relacionam com a força muscular, aferida pelo *handgrip*, e sofrem efeito sinérgico do polimorfismo genético do VDR (Bsm 1e Fok 1). Diversos estudos, em sua maioria, envolvendo a população geriátrica, encontraram associação entre melhora de força muscular, diminuição do risco de quedas e fraturas e a suplementação de vitamina D (A.; M.F., 2013; BOUILLON *et al.*, 2018; JANSSEN; SAMSON; VERHAAR, 2010; STOCKTON *et al.*, 2011). Porém, essa relação de causa e efeito ainda não pôde ser confirmada, porque os níveis séricos de 25(OH)D necessários para resultar em melhora da força muscular ainda é desconhecido (BOUILLON *et al.*, 2018; ERIN LEBLANC, MD, MPH ROGER CHOU, MD BERNADETTE ZAKHER, MBBS MONICA DAEGES, BA MIRANDA PAPPAS, 2014). De forma semelhante, no que tange à fadiga, Frigstad *et al.* (2018) conduziu um estudo observacional recente, envolvendo 405 pacientes, e não encontrou associação entre a presença de fadiga e hipovitaminose D, indo na direção contrária das evidências descritas por Askmark *et al.* (2012), Dev *et al.* (2011) e Roy *et al.* (2014), que identificaram melhora desse sintoma em indivíduos portadores de níveis séricos baixos do esteroide e que foram submetidos à suplementação. A fadiga é, particularmente, desafiadora por ser auto-relatada e multifatorial.

1.2 Vitamina D e Força Muscular

Wang e Deluca (2011) realizaram um estudo com anticorpos anti-VDR, demonstrando ausência de receptor de vitamina D na musculatura esquelética, sugerindo, portanto, uma ação indireta e com mecanismo ainda não totalmente elucidado do calcitriol na fibra muscular. Essa descoberta se contrapõe à evidência trazida a público por Simpson, Thomas e Arnold (1985) e, posteriormente, ratificada por ensaios subsequentes, que, igualmente, utilizaram anticorpos inespecíficos para identificação de VDR (GIRGIS *et al.*, 2013). A despeito de toda controvérsia gerada por essas correntes

antagônicas, que discutem a presença ou não do VDR na fibra muscular madura, existem dados que demonstram que a hipovitaminose D se relaciona com fraqueza muscular (GIRGIS *et al.*, 2013). Corroborando esse aspecto, Beudart *et al.* (2014), através de uma meta-análise, que incluiu 30 ensaios clínicos, demonstrou haver um efeito positivo da suplementação de VD na força muscular, carecendo, ainda, de definição em relação a qual modalidade terapêutica (dose, modo de administração e duração do tratamento) seria mais adequada para se obter esse desfecho. Stockton *et al.* (2011) concluiu que os efeitos positivos da reposição de VD são mais evidentes quando o nível sérico de base é muito baixo (<10 ng/ml). Além disso, duas séries de casos, conduzidas por Prabhala *et al.* (2000) e AL-SAID *et al.* (2009), relataram melhora da miopatia e fraqueza muscular em pacientes com hipovitaminose D que receberam reposição da vitamina durante um intervalo que variou de 6 a 12 semanas.

O padrão de fraqueza apresentado por indivíduos com hipovitaminose D, geralmente, perda de força na musculatura proximal de membros inferiores, não é específico dessa condição, aparecendo, também, em outras situações endócrino-metabólicas (Cushing, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, falência renal, hipofosfatemia e terapia com glicocorticóides) (GIRGIS *et al.*, 2013). Essa miopatia relacionada a níveis séricos insuficientes de 25OHD foi observada a partir de crianças com raquitismo e adultos com osteomalacia que apresentavam fraqueza muscular, hipotonia e alterações de marcha (BARTOSZEWSKA; KAMBOJ; PATEL, 2010).

A unidade funcional do músculo é chamada de sarcômero, formado por uma matriz de actina e miosina, finamente imbricadas, banhada pelo sarcoplasma, justaposta a mitocôndrias e disposta entre duas bandas Z. O influxo de cálcio, a partir do retículo sarcoplasmático, interage com o complexo troponina-tropomiosina, liberando os sítios ativos e permitindo o movimento das cabeças miosínicas sobre os filamentos de actina. O produto dessas interações, com a participação da energia liberada por moléculas de ATP é a contração muscular. O papel potencial da VD nesse modelo de contração muscular inclui o influxo de cálcio no citoplasma celular, a expressão das proteínas actina e troponina-tropomiosina e homeostase do ATP (BARTOSZEWSKA; KAMBOJ; PATEL, 2010; GIRGIS *et al.*, 2013). Em nível celular, existem duas formas principais de atuação da VD: não genômica, que influencia o transporte de cálcio, pela ativação de diversos segundos mensageiros, após a ligação da VD em receptores situados fora do núcleo, e genômica. Essa advém da interação do complexo VD-VDR-RXR com receptores nucleares. Esse complexo é formado após uma alteração na conformação do VDR, resultante do acoplamento da VD, que permite que ele se ligue ao *retinoid X receptor*

(RXR). Esse complexo está envolvido em reparo de DNA, diferenciação celular, apoptose, metabolismo de fosfolipídeos, estresse oxidativo e transcrição de proteínas relacionadas ao metabolismo do cálcio no intestino, nos ossos e nas paratireoides (CEGLIA; HARRIS, 2013; GIRGIS *et al.*, 2013). Outras evidências sugerem que a VD, também, influencia a miogênese, proliferação celular, diferenciação e apoptose pela via MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) (CEGLIA; HARRIS, 2013).

Diante de resultados conflitantes, apresentados por estudos muito heterogêneos quando examinados em conjunto, permanece a dúvida em relação ao efeito biológico e clínico da vitamina D no músculo esquelético.

1.3 Vitamina D e Fadiga

A fadiga é prevalente e traz consequências negativas em atividades laborais, sociais e afetivas dos indivíduos acometidos. O diagnóstico diferencial deve incluir estilo de vida, doenças físicas e mentais e efeitos colaterais de medicações em uso. Além disso, a fadiga pode surgir, secundariamente, no decorrer de doenças crônicas e consumptivas (RICCI *et al.*, 2007; ROSENTHAL *et al.*, 2008).

Chalder *et al.* (1993), em seu artigo original, descreve que a fadiga, quando é avaliada do ponto de vista, exclusivamente, fisiológico, representa a perda, por parte do músculo, da capacidade de gerar contração máxima durante a sua atividade. Porém, quando tratada como sintoma, além de comum, é de difícil caracterização, sendo que diversos termos (cansaço, fraqueza, exaustão) são utilizados para definir a sua percepção. Essa peculiaridade, de ser experimentada como algo subjetivo, levou, no passado, alguns cientistas a postularem que essa variável fosse banida como objeto de estudo.

Dev *et al.* (2011) conduziram um estudo retrospectivo, envolvendo 100 pacientes, em que foi observada associação de fadiga com hipovitaminose D, majoritariamente, em indivíduos não caucasianos. Essa hipótese de associação encorajou pesquisadores a buscarem o nexos causal entre níveis séricos baixos de 25OHD e fadiga em diversos tipos de população (ASKMARK *et al.*, 2012). Nesse contexto, Roy *et al.* (2014) conduziram o estudo EViDiF, que avaliou o impacto da reposição de VD em 132 pacientes da atenção primária com doenças crônicas controladas e queixa de fadiga. Nowak *et al.* (2016), também, realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo cego, em que foi feita reposição de colecalciferol em 128 indivíduos saudáveis que apresentavam fadiga e VD baixa. Os resultados de ambos apontaram melhora da fadiga associada à correção dos níveis séricos de VD.

1.4 Doença de Crohn (DC)

A Doença de Crohn (DC) é uma desordem inflamatória intestinal progressiva e recorrente que pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, podendo cursar com diversas manifestações extra-intestinais. Possui etiologia heterogênea, ainda não completamente esclarecida, que resulta da interação de fatores genéticos (200 alelos, sendo 37 específicos para DC), ambientais e da microbiota intestinal alterada responsáveis, em conjunto, por suscitar resposta imune inata e adquirida aberrante no hospedeiro (BAUMGART; SANDBORN, 2012; GAJENDRAN *et al.*, 2018; TORRES *et al.*, 2017)

Os jovens são, notadamente, acometidos com pico de incidência entre a segunda e quarta década de vida em ambos os sexos e um segundo pico, menor, entre 50 e 60 anos (TORRES *et al.*, 2017). Uma vez diagnosticados, os indivíduos são caracterizados de acordo com a idade de aparecimento, localização e comportamento da DC (SILVERBERG *et al.*, 2005).

O número de casos tem aumentado rapidamente na América do Sul desde 1990. No Brasil, apesar das evidências ainda serem esparsas, estima-se que a incidência seja de 0,81-1,94 por 100.000/ano e, a prevalência de 0,6-6,75 por 100.000 (NG *et al.*, 2017).

Os sintomas, que podem ser leves ou muito graves, surgem em ciclos recorrentes, que alternam entre remissão e atividade, sendo frequentes dor abdominal, diarreia, febre e obstrução intestinal, comprometendo negativamente a qualidade de vida dos pacientes (MATSUOKA *et al.*, 2018). Outrossim, ocorrem agravos extra-intestinais debilitantes, que podem incluir anemia, artropatias, osteoporose, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, dentre outros, demonstrando o caráter sistêmico e multifacetado da DC (BAUMGART; SANDBORN, 2012).

O diagnóstico é realizado através de uma combinação de parâmetros clínicos, bioquímicos (incluindo avaliação das fezes), endoscópicos, histológicos e de imagem (MAASER *et al.*, 2018). Da mesma forma, parece não haver critério único considerado padrão ouro para avaliar o sucesso terapêutico (MAASER *et al.*, 2018) e dispõe-se de vários instrumentos capazes de avaliar a atividade da doença, auxiliando na otimização individualizada do tratamento instituído (STURM *et al.*, 2018).

Até o presente, se desconhece medidas de prevenção e a cura para a DC (GAJENDRAN *et al.*, 2018).

1.5 Doença de Crohn, Hipovitaminose D, Força Muscular e Fadiga

Fabisiak *et al.* (2017), em uma meta-análise que incluiu 18 estudos, apontaram a presença notável de níveis séricos baixos de 25OHD em pacientes com DC em relação aos controles. De acordo com Nic Suibhne *et al.* (2012), a prevalência de hipovitaminose D na DC é estimada em 18% a 70% tanto em adultos, quanto em crianças e fatores de risco como inverno, tabagismo e tempo longo de duração da doença estão associados. O rastreio de hipovitaminose D em paciente com DC é recomendado e, quando confirmada, deve ser tratada (dose habitual: 10.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana durante 3 meses) (PŁUDOWSK *et al.*, 2013). Não há consenso a respeito do nível sérico a ser atingido, porém concentrações entre 30 a 50 ng/ml mostraram ser seguras e benéficas para atividade da doença, saúde óssea e prevenção do câncer colorretal (HLAVATY; KRAJCOVICOVA; PAYER, 2015).

Sabe-se que a força muscular, aferida pelo Handgrip, de pacientes com DC é menor quando comparada à população saudável (VALENTINI *et al.*, 2008). Nesse sentido, Subramaniam *et al.* (2015), baseados na prevalência de 60% de sarcopenia na população com DC e na perda de força muscular resultante, realizou uma coorte em que foi observado efeito positivo da remissão, induzida por tratamento, na recuperação da massa magra e da força muscular em pacientes com DC. Da mesma forma, estudos utilizando reposição de vitamina D, desejaram avaliar se essa terapia seria capaz de preservar a força muscular (VAN LANGENBERG, DANIEL R., 2013). O caráter multifatorial da fadiga torna o estudo dos possíveis fatores desencadeantes, especialmente, desafiador. Estudos apontam uma prevalência de 41 a 48% desse sintoma apesar da remissão (GRIMSTAD; NORHEIM, 2016; RÖMKENS *et al.*, 2011; VAN LANGENBERG, D. R.; GIBSON, 2010). Nesse contexto, seria interessante excluir a hipovitaminose D como possível fator desencadeante ou agravante da fadiga, uma vez que é condição facilmente reversível.

2 Objetivo

Esse estudo piloto almeja avaliar a viabilidade de um ensaio clínico que terá como desfecho estudar o impacto da reposição de vitamina D nos níveis séricos, força muscular e fadiga em pacientes com DC e hipovitaminose D.

3 Justificativa/Hipótese

Considerando a alta prevalência de fadiga e hipovitaminose D na DC e a possível interrelação entre essas condições, seria importante avaliar o real impacto da correção da hipovitaminose D em pacientes com DC em remissão nos escores de fadiga e na força muscular. Não existem estudos publicados em nosso meio lidando com essa questão. É nossa hipótese que a correção dos níveis séricos de VD possa melhorar a força muscular e o grau de fadiga nesse contexto clínico.

4 Material e Métodos

4.1 Desenho do estudo

Esse estudo foi realizado com pacientes em acompanhamento no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/CAS UFJF). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa sob o nº de parecer CAAE 41674814.5.0000.5147 e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre esclarecido antes da inclusão.

Os 5 pacientes randomizados para o braço de tratamento com VD são provenientes de um estudo piloto que incluiu o total de 10 pacientes (5 tratados com VD e 5 com placebo) referente a um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego que totalizará 110 pacientes ao final. O referido estudo intitulado “The impact of serum vitamin D and calcium levels on the body composition, bone mineral density, muscle strength, exercise tolerance, fatigue and inflammatory activity in patients with Crohn’s disease: a randomized controlled trial” tem como desfecho primário avaliar o impacto da suplementação da vitamina D na força muscular. Nesse momento, esse piloto visa descrever se o esquema de suplementação de vitamina D adotado foi seguro e corrigiu os níveis séricos de vitamina D, bem como analisar se teve impacto nos desfechos clínicos de fadiga e força muscular.

Os indivíduos elegíveis para o estudo foram divididos em dois estratos com base no sexo (masculino ou feminino). A randomização estratificada em blocos de 2 foi utilizada para alocar pacientes nos grupos 1 e 2: grupo 1, que recebeu vitamina D por 6 meses e grupo 2, que recebeu placebo pelo mesmo tempo. Para evitar a presciência da atribuição ao tratamento e manter a sequência de alocação escondida dos participantes e dos investigadores, a alocação nos grupos será feita, após a conclusão dos testes de base, pelo farmacêutico responsável pela confecção dos comprimidos através de uma lista aleatória gerada por computador. A randomização será realizada com uma alocação de 1: 1 para o grupo intervenção ou placebo. A sequência de alocação será mantida em um envelope opaco, selado e grampeado e será mantida oculta até o final da avaliação do resultado. O envelope será impermeável à luz intensa usando folha de alumínio no interior e selada usando etiquetas à prova de violação. Se houver alguma intercorrência durante a intervenção, o farmacêutico será solicitado a revelar a que grupo o paciente pertence.

4.2 Recrutamento

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram recrutados pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de DC moderada ou grave em remissão e hipovitaminose D. Optou-se por excluir indivíduos acima de 50 anos como forma de evitar a inclusão de mulheres na menopausa. DC moderada a grave foi definida pela presença de quaisquer dos itens a seguir, obtida do histórico do paciente registrado em prontuário eletrônico: DC fistulizante perianal complexa, hospitalização ou ressecção intestinal pregressa devido a complicações da DC, necessidade de uso de terapia biológica e/ou imunossupressora para controle da doença (MAASER *et al.*, 2018; STURM *et al.*, 2018). Para o diagnóstico de remissão, considerou-se o Índice de Harvey-Bradshaw (HBI) menor do que 5 associado ao nível sérico de proteína C-reativa (PCR) menor do que 6 e/ou calprotectina fecal menor do que 150 µg/g.

Foram considerados portadores de hipovitaminose D todos os pacientes com 25(OH)D sérica menor do que 30 ng/mL (PŁUDOWSK *et al.*, 2013).

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa pacientes acometidos por DC em atividade, outra doença crônica/autoimune ou neoplasias, com relato de abuso de álcool e outras drogas, gestantes e nutrízes, mulheres no climatério ou menopausa, adeptos a dietas extremas (macrobiótica/vegana/vegetariana), submetidos à extensa ressecção do intestino delgado (acima de 100 cm) e pacientes que receberam reposição de vitamina D nos últimos 6 meses.

4.3 Procedimentos

4.3.1 Avaliações de Fase 1

Os pacientes selecionados foram submetidos à seguintes avaliações:

1. clínica, 2. bioquímica, 3. força muscular e 4. fadiga.

4.3.1.1 Avaliação Clínica da Doença

Os seguintes dados foram coletados na avaliação inicial: idade, sexo, duração da DC, dados relacionados à Classificação de Montreal (idade no momento do diagnóstico, comportamento e localização da doença), uso corrente de glicocorticoides e HBI (MAASER *et al.*, 2018; STURM *et al.*, 2018).

4.3.1.2 Avaliação Bioquímica

Os participantes foram instruídos a jejuar 12 horas antes da coleta de sangue para análise. Uma amostra de 5 ml de sangue venoso foi coletada dos pacientes para determinar os parâmetros bioquímicos. O laboratório de rotina do Hospital Universitário analisou as amostras de sangue venoso quanto aos níveis de proteína C-reativa (PCR) e 25-hidroxivitamina D. Para o ensaio clínico, também será coletada amostras de fezes para a determinação da calprotectina fecal no grupo de indivíduos que não expressam PCR.

Os seguintes valores de referência foram considerados em relação à 25-hidroxivitamina D: <20ng / mL = deficiência, entre 21 e 29 ng / mL = insuficiência, e >30 ng / mL = satisfatória (PŁUDOWSK *et al.*, 2013).

4.3.1.3 Avaliação da força muscular

A força muscular periférica foi avaliada por meio da força voluntária máxima de preensão manual, por meio da dinamometria manual (DM), que consiste em um teste simples e objetivo que estima a função muscular esquelética. O dinamômetro hidráulico da Jamar® foi utilizado, uma vez que é recomendado pela Sociedade Americana de Terapeutas da Mão (ASHT) e é considerado um instrumento preciso para avaliar a DM.

4.3.1.4 Avaliação de fadiga

Para a avaliação da fadiga foi utilizado o questionário de Chalder *et al.*, validado no Brasil (CHALDER *et al.*, 1993; CHO *et al.*, 2007), que possui 11 itens divididos em duas dimensões: Fadiga Física (FF = 7 itens) e Fadiga Mental (FM= 4 itens). Combinando os escores FF e FM, obtemos Fadiga Total (FT). Cada item possui 4 alternativas numeradas de 0 a 3. A seguinte conversão é realizada: 0 = respostas com valores 0 e 1 e 1 = respostas com valores 2 e 3. Após a soma de todas as respostas convertidas para 0 ou 1 e com base na validação original, o paciente será considerado como apresentando fadiga quando a pontuação da escala for >4.

4.3.2 Intervenção – Fase 2

Os pacientes receberam os comprimidos contendo a dose de 50.000 UI de vitamina D, que deveriam ser ingeridos uma vez por semana durante seis meses. Foram entregues comprimidos para três meses logo após as avaliações da Fase 1 e, ao término desse período, os pacientes fizeram nova retirada na farmácia universitária

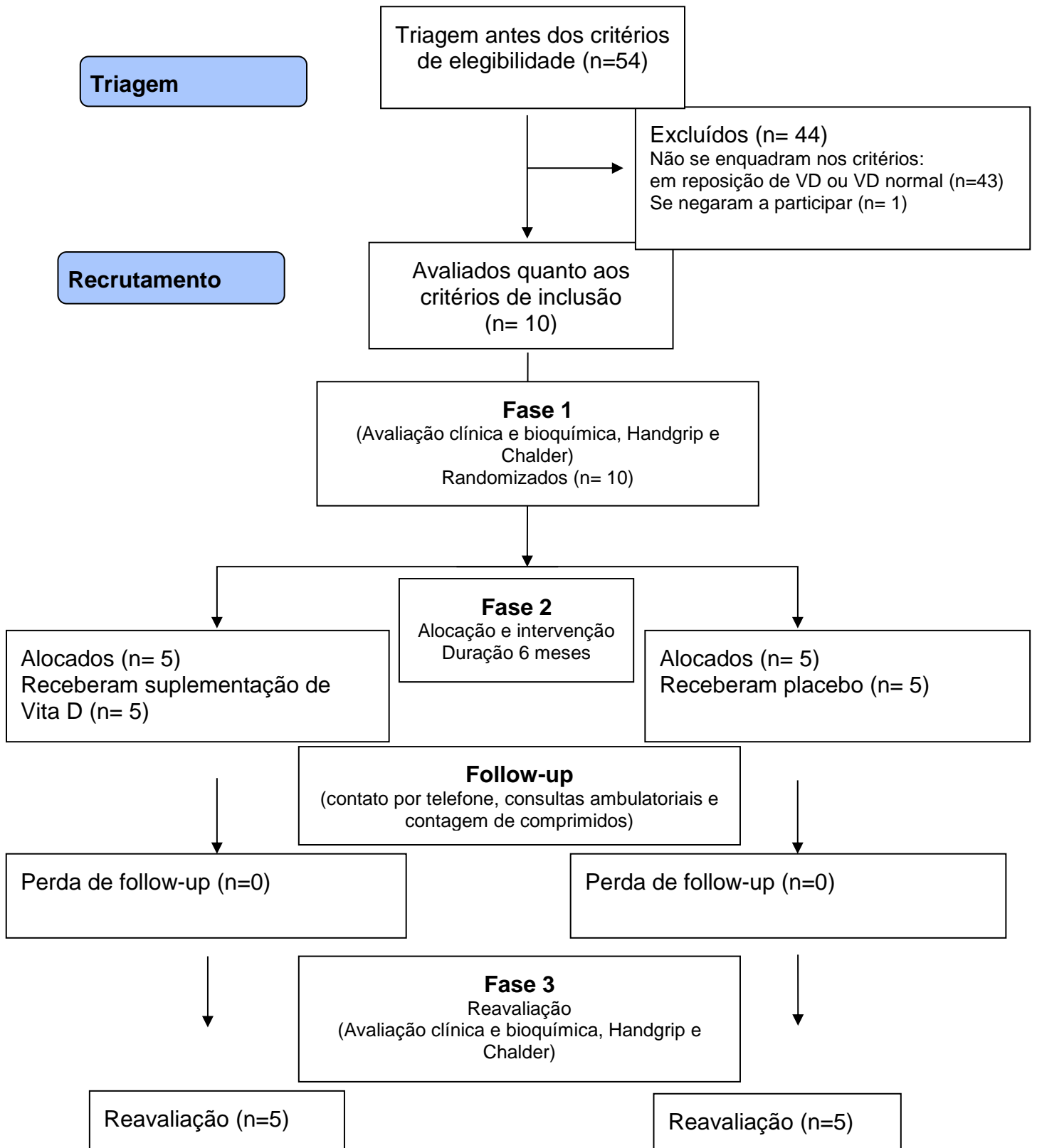
da UFJF para completar o esquema total de seis meses de suplementação. Dessa forma, através de contatos telefônicos, reavaliação clínica durante o acompanhamento ambulatorial constante e da visita à farmácia aos três meses de intervenção, foi realizada a monitorização da adesão e do surgimento de possíveis efeitos adversos.

Considerou-se como aderência adequada ao tratamento a ingestão de pelo menos 80% dos comprimidos de VD ao final de cada 3 meses, ou seja, o retorno de menos de 20% dos comprimidos na ocasião da contagem dos mesmos no retorno ambulatorial (LEITE; VASCONCELLOS, 2003).

4.3.3 Reavaliação – Fase 3

Após o término de seis meses de intervenção com suplementação de vitamina D, as mesmas avaliações da Fase 1 foram realizadas.

Figura 2 - Fluxograma das fases do estudo



A seguir, apresentaremos os artigos relacionados à Dissertação de Mestrado

ARTIGO 1



A Revista GED – Gastroenterologia Endoscopia Digestiva é o órgão oficial de circulação trimestral da SOBED (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva), da FBG (Federação Brasileira de Gastroenterologia), da SBH (Sociedade Brasileira de Hepatologia), do CBCD (Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva) e da SBMD (Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva). Fundada pelo Capítulo de São Paulo da SOBED em 1982, durante a gestão do Prof. Dr. Arnaldo José Ganc. Registrado na Lei de Imprensa em 19/11/1981, sob o nº 1.870, Lv. A, nº 5º Registro de Títulos e Documentos de São Paulo.

Indexada nas seguintes bases de dados

LILACS, SCOPUS, EMBASE/EXCERPTA MÉDICA, LATINDEX e ADSAÚDE

São Paulo, 03 de outubro de 2018.

Ilmos. (as). Drs. (as). Autores.

Lorena Nagme de Oliveira Pinto, Thais Almeida, Carolina Machado de Oliveira, José Otávio do Amaral Corrêa, Marcelo Silvério, Álvaro Grossi Albuquerque Moreira, Ludmila de Souza Caputo, Júlio Maria Fonseca Chebli, Carla Malaguti

Ref. Estudo de viabilidade de um protocolo de reposição de vitamina D e seu impacto na fadiga e força muscular em pacientes com Doença de Crohn e hipovitaminose D: estudo piloto

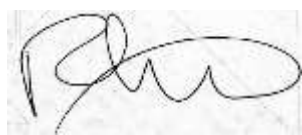
Prezados Senhores.

Informamos que o artigo supra, foi aprovado pela Comissão Editorial da Revista GED para publicação no segundo número da revista do ano de 2018, a ser distribuída em dezembro do corrente.

As métricas do trabalho foram seguidas conforme as regras editoriais sem alterações solicitados pelos revisores.

Agradecemos a contribuição científica.

Atenciosamente.



DR. ALFEU DE MEDEIROS FLECK JUNIOR
ARRUDA ALVES
Editor Hepatologia / SBH
Endoscopia / SOBED



DR. JOSÉ GALVÃO ALVES
Editor Gastroenterologia / FBG

DR. PAULO R. DE
Editor

DR. ERSON RICARDO DE SOUZA DOMINGUES
Editor Motilidade SBMD

DR. NELSON ADAMI ANDREOLLO
Editor Cirurgia CBCD

Estudo de viabilidade de um protocolo de reposição de vitamina D e seu impacto na fadiga e força muscular em pacientes com Doença de Crohn e hipovitaminose D: estudo piloto

Feasibility study of a vitamin D replacement protocol and its impact on fatigue and muscular strength in patients with Crohn's disease and hypovitaminosis D: pilot study

Autores

Lorena Nagme de Oliveira Pinto^{1*}, Thais Almeida¹, Carolina Machado de Oliveira¹, José Otávio do Amaral Corrêa¹, Marcelo Silva Silvério¹, Álvaro Grossi Albuquerque Moreira¹, Ludmila de Souza Caputo¹, Júlio Maria Fonseca Chebli¹, Carla Malaguti¹

1. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

Introdução: A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal imunomediada. Sabe-se que a vitamina D desempenha papel na regulação da resposta imune e ajuda manter a integridade musculoesquelética. Os pacientes com DC, frequentemente, apresentam baixos níveis séricos de vitamina D. **Objetivo:** O

presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de vitamina D na força muscular e fadiga em pacientes com DC e hipovitaminose D. Secundariamente, também será observado se a dose de 50.000 UI / semanal de vitamina D é bem tolerada e capaz de elevar os níveis séricos de vitamina D (25-OH-D) nos pacientes estudados.

Material e Métodos: Este foi um estudo piloto envolvendo 10 pacientes oriundos de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, em andamento, que compreenderá uma amostra de 110 pacientes com DC em remissão. Os pacientes foram aleatoriamente alocados em dois grupos: recebendo doses semanais de 50.000 UI de vitamina D ou placebo durante 6 meses. A força muscular foi avaliada pela dinamometria manual e a fadiga auto-relatada através do questionário de Chalder tomadas antes e no final do 6º mês após a intervenção. Contatos semanais foram realizados via telefone para avaliar efeitos adversos e contagem de comprimidos em intervalos de 3 meses para avaliar aderência.

Resultados: Todos os pacientes permaneceram em remissão até a finalização do estudo. Não foram relatados efeitos adversos e houve adesão à suplementação de vitamina D. Os níveis de vitamina D alcançaram valores dentro dos limites inferiores da normalidade, porém não foi observado o aumento da força muscular no grupo teste. Nesse grupo, dois pacientes (100%) com fadiga na inclusão obtiveram reversão da fadiga após a intervenção.

Conclusão: O protocolo de reposição de vitamina D foi bem tolerado e gerou boa aderência na população estudada. Essa intervenção elevou os níveis séricos de vitamina D, porém foi incapaz de gerar aumento da força muscular, embora tenha produzido redução dos sintomas de fadiga. Estes achados preliminares sugerem um possível benefício da vitamina D para o tratamento da fadiga na DC, o qual deverá ser confirmado com a ampliação da casuística.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Vitamina D, Fadiga, Força Muscular

Summary

Introduction: Crohn's disease (CD) is an immune-mediated inflammatory bowel disease. It is known that vitamin D plays a role in regulating the immune response and helps maintain musculoskeletal integrity. Patients with CD often have low serum

vitamin D levels. **Objective:** The present study aims to evaluate the effect of vitamin D supplementation on muscle strength and fatigue in patients with CD and D hypovitaminosis. Secondly, it will also be observed if the dose of 50,000 IU / weekly of vitamin D is well tolerated and capable of raising serum vitamin D levels (25-OH-D) in the patients studied.

Material and methods: This was a pilot study involving 10 patients from a current, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial, which will comprise a sample of 110 patients with CD in remission. Patients were randomly allocated into two groups: weekly doses of 50,000 IU of vitamin D or placebo for 6 months. Muscle strength was assessed by manual dynamometry and self-reported fatigue using the Chalder questionnaire taken before and at the end of the 6th month after the intervention. Weekly contacts were conducted via telephone to assess adverse effects and tablet counts at 3-month intervals to assess adherence.

Results: All patients remained in remission until completion of the study. No adverse effects were reported and adherence to vitamin D supplementation was observed. Vitamin D levels reached values within the lower limits of normality, but the increase in muscle strength in the test group was not observed. In this group, two patients (100%) with fatigue in the inclusion obtained a reversion of fatigue after the intervention.

Conclusion: The vitamin D replacement protocol was well tolerated and generated good adherence in the study population. This intervention elevated serum levels of vitamin D, but was unable to generate increased muscle strength, although it produced reduced fatigue symptoms. These preliminary findings suggest a possible benefit of vitamin D for the treatment of fatigue in CD, which should be confirmed with the increase in the casuistry.

ClinicalTrials.gov Identifier NCT02704624. Date of registration: 02/24/2016.

Keywords: Crohn Disease, Fatigue, Muscle Strength, Vitamin D.

* Autor para correspondência: Lorena Nagme de Oliveira Pinto, +5532984908718, email: lorenanagme@gmail.com

Afiliada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, CAS, Rua: Eugênio do Nascimento, s/n – Dom Bosco, Juiz de Fora, MG 36038-330, Brasil.

Introdução

A doença de Crohn (DC) é uma patologia gastrointestinal de caráter inflamatório crônico com episódios de ativação e períodos de remissão, que levam a alterações metabólicas e nutricionais significativas nos indivíduos acometidos (MAGER *et al.*, 2018). A DC pode cursar com uma variedade de sintomas intestinais como dor abdominal e diarreia e, também, extraintestinais como sarcopenia e fadiga (FRIGSTAD *et al.*, 2018).

A hipovitaminose D tem sido frequentemente observada em pacientes com Doença inflamatória intestinal (DII), sendo a sua prevalência na doença de Crohn de 18-70% entre adultos e crianças (NIC SUIBHNE *et al.*, 2012). Durante os períodos de remissão, cerca de 40% dos pacientes relatam sintomas de fadiga (RÖMKENS *et al.*, 2011b). Já foi relatado que a fadiga e a hipovitaminose D apresentaram associação em pacientes com câncer (DEV *et al.*, 2011), além disso, a reposição de vitamina D mostrou ter ação benéfica nos sintomas de fadiga em pacientes com outras condições inflamatórias crônicas (ROY S, SHERMAN A, MONARI-SPARKS MJ, SCHWEIKER O, 2014). Ainda nesse contexto, já foi bem elucidada a ação da vitamina D em nível muscular (GIRGIS *et al.*, 2013), sendo assim, a correção dos níveis séricos de 25-OH-D poderia influenciar positivamente a força muscular.

Ainda não existe consenso a respeito de qual seria o nível sérico ideal de vitamina D a ser atingido (ERIN LEBLANC, MD, MPH ROGER CHOU, MD BERNADETTE ZAKHER, MBBS MONICA DAEGES, BA MIRANDA PAPPAS, 2014), nem por quanto tempo seria necessário manter a reposição de vitamina D a fim de que alterações musculoesqueléticas fossem observadas.

Baseado em um estudo que demonstrou que a capacidade de absorver vitamina D está reduzida em 30 % nos pacientes com DC em remissão e (FARRAYE *et al.*, 2011), que em um guideline sugere que pacientes com DC devam receber cerca de 7.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana de Vitamina D (PŁUDOWSK *et al.*, 2013), optou-se pela dose de 50.000 UI/semana de vitamina D3 na forma de comprimido, a fim de

melhorar a adesão dos pacientes devido ao conforto posológico. O tempo de intervenção foi de 6 meses.

Este estudo relata uma série de casos de cinco pacientes com doença de Crohn em remissão e hipovitaminose D, os quais foram tratados com suplementação de 50.000 UI semanais por um período de seis meses. O objetivo foi descrever se o esquema de suplementação de vitamina D adotado foi seguro e corrigiu os níveis séricos de vitamina D, bem como analisar se teve impacto nos desfechos clínicos de fadiga e força muscular.

Material e Métodos

Esse estudo foi realizado com pacientes em acompanhamento no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/CAS UFJF). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa sob o nº de parecer CAAE 41674814.5.0000.5147 e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre esclarecido antes da inclusão.

Os 5 pacientes randomizados para o braço de tratamento com VD são provenientes de um estudo piloto que incluiu o total de 10 pacientes (5 tratados com VD e 5 com placebo) referente a um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego que totalizará 110 pacientes ao final. O referido estudo intitulado “THE IMPACT OF SERUM VITAMIN D AND CALCIUM LEVELS ON THE BODY COMPOSITION, BONE MINERAL DENSITY, MUSCLE STRENGTH, EXERCISE TOLERANCE, FATIGUE AND INFLAMMATORY ACTIVITY IN PATIENTS WITH CROHN’S DISEASE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL” tem como desfecho primário avaliar o impacto da suplementação da vitamina D na força muscular. Nesse momento, esse piloto visa descrever se o esquema de suplementação de vitamina D adotado foi seguro e corrigiu os níveis séricos de vitamina D, bem como analisar se teve impacto nos desfechos clínicos de fadiga e força muscular.

Critérios de inclusão:

Foram recrutados pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de DC moderada ou grave em remissão e hipovitaminose D. DC

moderada a grave foi definida pela presença de quaisquer dos itens a seguir, obtida do histórico do paciente registrado em prontuário eletrônico: DC fistulizante perianal complexa, hospitalização ou ressecção intestinal pregressa devido a complicações da DC, necessidade de uso de terapia biológica e/ou imunossupressora para controle da doença (MAASER *et al.*, 2018). Para o diagnóstico de remissão, considerou-se o Índice de Harvey-Bradshaw (HBI) menor do que 5 associado ao nível sérico de proteína C-reativa (PCR) menor do que 6.

Foram considerados portadores de hipovitaminose D todos os pacientes com 25(OH)D sérica menor do que 30 ng/mL (PŁUDOWSK *et al.*, 2013).

Critério de exclusão:

Foram excluídos da pesquisa pacientes acometidos por outra doença crônica/autoimune, com relato de abuso de álcool e outras drogas, gestantes e nutrizes, mulheres no climatério ou menopausa, adeptos a dietas extremas (macrobiótica/vegana/vegetariana), submetidos à extensa ressecção do intestino delgado (mais de 100cm²) e pacientes que receberam reposição adequada de vitamina D nos últimos 6 meses.

Procedimentos

Fase 1. Avaliações

Os pacientes selecionados foram submetidos às seguintes avaliações:

a. clínica, b. bioquímica, c. força muscular e d. fadiga.

Avaliação Clínica da Doença

Os seguintes dados foram coletados na avaliação inicial: idade, sexo, duração da DC, dados relacionados à Classificação de Montreal (idade no momento do diagnóstico, comportamento e localização da doença), uso corrente de glicocorticoides e HBI.

Avaliação Bioquímica

Os participantes foram instruídos a jejuar 12 horas antes da coleta de sangue para análise. Uma amostra de 5 ml de sangue venoso foi coletada dos pacientes para determinar os parâmetros bioquímicos. O laboratório de rotina do Hospital Universitário analisou as amostras de sangue venoso quanto aos níveis de proteína C-reativa (PCR) e 25-hidroxivitamina D.

Os seguintes valores de referência foram considerados em relação à 25-hidroxivitamina D: <20ng / mL = deficiência, entre 21 e 29 ng / mL = insuficiência, e >30 ng / mL = satisfatória (PŁUDOWSK *et al.*, 2013).

Avaliação da força muscular

A força muscular periférica foi avaliada por meio da força voluntária máxima de preensão manual, por meio da dinamometria manual (DM), que consiste em um teste simples e objetivo que estima a função muscular esquelética. O dinamômetro hidráulico da Jamar® foi utilizado, uma vez que é recomendado pela Sociedade Americana de Terapeutas da Mão (ASHT) e é considerado um instrumento preciso para avaliar a DM.

Avaliação de fadiga

Para a avaliação da fadiga foi utilizado o questionário de Chalder *et al.*, validado no Brasil (CHALDER *et al.*, 1993; CHO *et al.*, 2007), que possui 11 itens divididos em duas dimensões: Fadiga Física (FF = 7 itens) e Fadiga Mental (FM= 4 itens). Combinando os escores FF e FM, obtemos Fadiga Total (FT), com pontuação máxima de 33. Os escores obtidos foram então convertidos para uma escala dicotômica (0 = as respostas com valores 0 e 1 e 1 = como respostas com valores 2 e 3). Com base na validação original, o paciente será considerado com fadiga, quando a pontuação da escala dicotômica for >4.

Fase 2. Intervenção

Os pacientes receberam os comprimidos contendo a dose de 50.000 UI de vitamina D, que deveriam ser ingeridos uma vez por semana durante seis meses. Foram entregues comprimidos para três meses logo após as avaliações da Fase1 e,

ao término desse período, os pacientes fizeram nova retirada na farmácia universitária da UFJF para completar o esquema total de seis meses de suplementação. Dessa forma, através de contatos telefônicos e da visita à farmácia aos três meses de intervenção, foi realizada a monitorização da adesão e do surgimento de possíveis efeitos adversos.

Considerou-se como aderência adequada ao tratamento a ingestão de pelo menos 80% dos comprimidos de VD ao final de cada 3 meses, ou seja, o retorno de menos de 20% dos comprimidos na ocasião da contagem dos mesmos no retorno ambulatorial (LEITE; VASCONCELLOS, 2003).

Fase 3. Reavaliação

Após o término de seis meses de intervenção com suplementação de vitamina D, as mesmas avaliações da Fase 1 foram realizadas. A Figura 1 ilustra o fluxograma das fases do estudo.

Figura 1. Fluxograma das fases do estudo

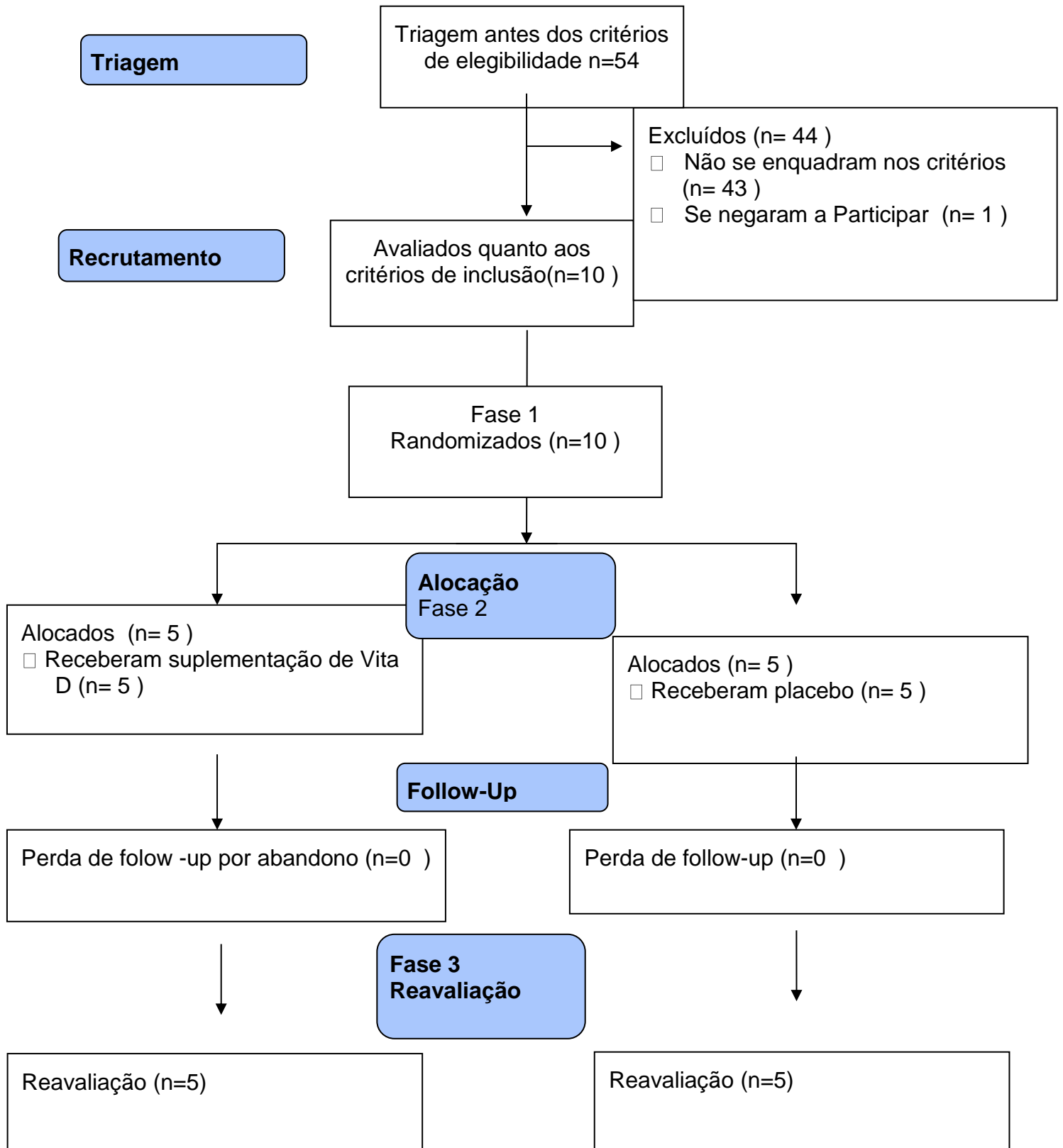


Tabela 1. Dados demográficos, clínicos e de desfecho do estudo

Paciente	I D A D E (anos)	G Ê N E R O	Duração da DC (anos)	Localização / Fenótipo	PCR		VD		Força		Fadiga	
					Fase 1/Fase 3	Fase 1/Fase 3	Fase 1/Fase 3	Fase 1/Fase 3	Fase 1/Fase 3	Fase 1/Fase 3		
1	45	F	10	Ileíte/ penetrante	5	3	25,3	40,8	30	36	0	0
2	37	F	10	Ileocolite/ inflamatório	6	1	20,4	42	22	22	5	0
3	29	M	3	Ileíte/ estenossante	5	1	8,7	33	44	42	1	1
4	36	M	9	Ileocolite/ penetrante	0,9	2	13,9	31	46	44	4	0
5	27	F	5	Ileocolite/ inflamatório	1	2	21	39	30	34	5	0

PCR= níveis de proteína C- reativa; VD= níveis séricos de Vitamina D; **Fase 1**= momento da inclusão no estudo; **Fase 3**= após o término da intervenção; **Força** = força muscular aferida pelo *Handgrip*; **Fadiga** = escore de fadiga avaliado pela escala de Chalder.

Discussão

Nos últimos anos, vários esquemas posológicos de reposição de vitamina D já foram apresentados como sendo válidos (PAPPA *et al.*, 2012; PŁUDOWSK *et al.*, 2013). Conforme hipotetizado, esse estudo demonstrou que em pacientes com DC em remissão, um esquema de dose única semanal, através da ingestão de um comprimido contendo 50.000 UI de vitamina D em dia pré-estabelecido, foi bem tolerado e seguro, pois não houve registros de efeitos adversos e resultou em 100% de adesão ao final dos 6 meses de intervenção. Adicionalmente, o esquema de suplementação utilizado, também se mostrou eficaz para correção do nível sérico, uma vez que todos os pacientes atingiram o *status* de suficiência na fase 3.

Evidências têm mostrado que o músculo esquelético é um importante reservatório de vitamina D (MAWER *et al.*, 1972) e, que possui abundantes receptores de vitamina D, o que parece desempenhar um papel mediador de miogênese e contratilidade (BOLAND, 2011). No entanto, mesmo com aderência total ao tratamento oferecido e o retorno da vitamina D sérica ao nível considerado como normal, não foi observada melhora na força muscular dos pacientes avaliados. A ação da vitamina D em órgãos alvo não tradicionais como os músculos já foi bem estabelecida (CEGLIA; HARRIS, 2013; GIRGIS *et al.*, 2013) e um número crescente de evidências têm demonstrado seu efeito positivo no ganho de força muscular (BEAUDART *et al.*, 2014). Devido aos resultados ainda conflitantes da literatura, a ausência de resposta no desfecho muscular observado neste estudo piloto levanta a hipótese de que, talvez os níveis séricos de vitamina D próximos ao limite inferior da normalidade e o tempo de reposição no período de seis meses tenham sido insuficientes para gerar ganho de força muscular, porém o número limitado de pacientes avaliados pode estar sujeito ao erro tipo II.

Recentemente, a relação entre doença inflamatória intestinal, hipovitaminose D e fadiga tem sido objeto crescente de estudo (FRIGSTAD *et al.*, 2018; RÖMKENS *et al.*, 2011b; VAN LANGENBERG, D. R.; GIBSON, 2010) e, apesar do aspecto multifatorial dessa última condição clínica, evidências demonstraram que a reposição de vitamina D em pacientes que apresentam essa associação pode melhorar o desfecho clínico de fadiga (ROY S, SHERMAN A, MONARI-SPARKS MJ,

SCHWEIKER O, 2014; ROY *et al.*, 2014). Nesse piloto, dos cinco pacientes avaliados, dois apresentavam fadiga e ambos apresentaram melhora no escore de fadiga após a correção dos níveis séricos de 25(OH)D para níveis normais.

A base fisiológica para a fadiga muscular e hipovitaminose D, parece estar associada também a níveis plasmáticos aumentados de IL-6 (TASKAPAN *et al.*, 2011). Há evidência de que a IL-6, a IGF-1 e a vitamina D modulam coletivamente a função muscular na DC de forma similar a outras doenças (GLASS; ROUBENOFF, 2010). No entanto, a maioria dos estudos envolvendo fadiga e hipovitaminose D em pacientes com DC são observacionais e apresentam apenas a relação entre essas variáveis. Os resultados relacionados à fadiga e vitamina D do presente estudo sugerem que pacientes com queixa de fadiga e hipovitaminose D devem receber reposição desta.

Este estudo ao propor um protocolo de reposição de vitamina D de 50.000 UI semanais, por um período de 6 meses, revelou que esta estratégia terapêutica é segura, eficaz e com potencial para reversão de fadiga em pacientes com essa queixa. Contudo, mais estudos clínicos longitudinais envolvendo pacientes com DC e fadiga e hipovitaminose D com este esquema terapêutico de reposição de vitamina D devem ser ainda realizados para comprovar este achado preliminar.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que o esquema de suplementação de vitamina D adotado foi seguro, promoveu aderência adequada, porém só corrigiu os níveis séricos de 25(OH)D para os níveis inferiores da normalidade, sem impacto no desfecho clínico de força muscular, porém com reversão da fadiga entre os pacientes acometidos.

Financiamento

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), número da concessão CDS-APQ - 01861-14.

Referências:

A., Hossein-Nezhad; M.F., Holick. Vitamin D for health: A global perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 7, p. 720–755, 2013.

ADAMI, Silvano *et al.* Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone*, v. 42, n. 2, p. 267–270, 2008.

AL-SAID, Yousef A *et al.* Severe Proximal Myopathy with Remarkable Recovery after Vitamin D Treatment. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 36, n. 3, p. 336–339, 2009.

ASKMARK, H. *et al.* Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: A pilot study. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 12, p. 1554–1560, 2012.

BARTOSZEWSKA, Magdalena; KAMBOJ, Manmohan; PATEL, Dilip R. Vitamin D, Muscle Function, and Exercise Performance. **Pediatric Clinics of North America**, v. 57, n. 3, p. 849–861, 2010.

BAUMGART, Daniel C.; SANDBORN, William J. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1590–1605, 2012.

BEAUDART, Charlotte *et al.* The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 99, n. August, p. jc20141742, 2014.

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

BOUILLON, Roger *et al.* *Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions.* **Endocrine Reviews**, 2018.

CEGLIA, Lisa; HARRIS, Susan S. Vitamin D and its role in skeletal muscle. **Calcified Tissue International**, v. 92, n. 2, p. 151–162, 2013.

CHALDER, T *et al.* Development of a fatigue scale. **Journal of psychosomatic research**, v. 37, n. 2, p. 147–153, 1993.

CHO, Hyong Jin *et al.* Cross-cultural validation of the Chalder Fatigue Questionnaire in Brazilian primary care. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 62, n. 3, p. 301–

304, 2007.

DE PAULA, Francisco J.A.; ROSEN, Clifford J. Vitamin D Safety and Requirements. **NIH Public Access**, v. 523(1), p. 64–72, 2012.

DEV, Rony *et al.* Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. **The oncologist**, v. 16, n. 11, p. 1637–41, 2011.

ERIN LEBLANC, MD, MPH ROGER CHOU, MD BERNADETTE ZAKHER, MBBS
MONICA DAEGES, BA MIRANDA PAPPAS, MA. *Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Prepared.*

FABISIAK, Natalia *et al.* Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 51, n. 10, p. 878–889, 2017.

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.

FRIGSTAD, Svein Oskar *et al.* Fatigue is not associated with vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 29, p. 3293–3301, 2018.

GAJENDRAN, Mahesh *et al.* A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, v. 64, n. 2, p. 20–57, 2018.

GIRGIS, Christian M. *et al.* The roles of vitamin D in skeletal muscle: Form, function, and metabolism. **Endocrine Reviews**, v. 34, n. 1, p. 33–83, 2013.

GLASS, David; ROUBENOFF, Ronenn. Recent advances in the biology and therapy of muscle wasting. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1211, p. 25–36, 2010.

GRIMSTAD, Tore; NORHEIM, Katrine Brække. Fatigue in inflammatory bowel disease. **Tidsskr Nor Legeforen**, v. 20, n. 136, p. 1721–5, 2016.

HAMILTON, B. Vitamin D and Human Skeletal Muscle. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 20, n. 2, p. 182–190, 2010.

HLAVATY, Tibor; KRAJCOVICOVA, Anna; PAYER, Juraj. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: Who, in what form, and how much? **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 2, p. 198–209, 2015.

JANSSEN, H C; SAMSON, M M; VERHAAR, H J. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. **Aging Clin Exp.Res.**, v. 22, n. 1, p. 78–84, 2010.

LEITE, Silvana Nair; VASCONCELLOS, Maria da Penha Costa. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8(3), p. 775–782, 2003.

MAASER, Christian *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detections of complications. **Journal of Crohn's and Colitis**, p. 1–32, 2018.

MAGER, D. R. *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, 2018.

MATSUOKA, Katsuyoshi *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 53, n. 3, p. 305–353, 2018.

MAWER, E B *et al.* The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. **Clin Sci**, v. 43, n. 3, p. 413–431, 1972.

NARULA, Neeraj *et al.* Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Patients with Crohn's Disease in Remission: A Pilot Randomized Double-Blind Controlled Study. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 62, n. 2, p. 448–455, 2017.

NG, Siew C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2017.

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.

NOWAK, Albina *et al.* Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue A double-blind randomized placebo-controlled trial. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 52, 2016.

PAPPA, Helen M. *et al.* Treatment of Vitamin D Insufficiency in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial Comparing Three Regimens. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 6, p. 2134–2142, 2012.

PŁUDOWSK, Paweł *et al.* Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency **Wytyczne Endokrynologia Polska**, v. 64, n. 6, p. 480–493, 2013.

PRABHALA, A; GARG, R; DANDONA, P. Severe Myopathy Associated With Vitamin D Deficiency in Western New York. **Arch Intern Med.**, v. 160(8), n. Apr 24, p. 1199–203, 2000.

RICCI, Judith A. *et al.* Fatigue in the U.S. workforce: Prevalence and implications for lost productive work time. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 49, n. 1, p. 1–10, 2007.

RÖMKENS, Tessa E H *et al.* High prevalence of fatigue in inflammatory bowel

disease: A case control study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 5, n. 4, p. 332–337, 2011.

ROSENTHAL, Thomas C *et al.* Fatigue: An Overview. **American Family Physician**, v. 78, n. 10, p. 1173–1179, 2008.

ROY, Satyajeet *et al.* Correction of low vitamin D improves fatigue: Effect of correction of low vitamin D in fatigue study (EViDiF study). **North American Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 8, p. 396–402, 2014.

SILVERBERG, Mark S *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 = Journal canadien de gastroenterologie**, v. 19 Suppl A, n. September, p. 5–36, 2005.

SIMPSON, Robert U; THOMAS, Gregory A; ARNOLD, Alison J. Identification of 1 , 25-Dihydroxyvitamin D3 Receptors and Activities in Muscle ". **The Journal of Biological Chemistry**, v. 15, n. July, p. 8882–8891, 1985.

STOCKTON, K. A. *et al.* Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 3, p. 859–871, 2011.

STURM, Andreas *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, p. 1–18, 2018.

SUBRAMANIAM, K. *et al.* Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 5, p. 419–428, 2015.

TASKAPAN, H *et al.* Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. **Clinical nephrology**, v. 76, n. 2, p. 110–6, ago. 2011.

TORRES, Joana *et al.* Crohn's disease. **Lancet**, n. 389, p. 1741–1755, 2017.

VALENTINI, Luzia *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, 2008.

VAN LANGENBERG, D. R.; GIBSON, P. R. Systematic review: Fatigue in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 131–143, 2010.

VAN LANGENBERG, Daniel 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, 2013.

WANG, Jun *et al.* Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. **Nat Genet.**, v. 48, n. 11, p. 1396–1406, 2017.

WANG, Yongji; DELUCA, Hector F. Is the Vitamin D Receptor Found in Muscle ? **endo.endojournals.org Endocrinology**, v. 152, n. February, p. 354–363, 2011.

XIA, Zhiwei *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms modify the association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with handgrip strength in the elderly in Northern China. **Nutrition**, v. 57, p. 202–207, 2019.

5 Conclusão

Este estudo piloto demonstrou que o esquema de suplementação de vitamina D adotado foi seguro, promoveu aderência adequada, porém só corrigiu os níveis séricos de 25(OH)D para os níveis inferiores da normalidade, sem impacto no desfecho clínico de força muscular, porém com reversão da fadiga entre os pacientes acometido.

A ampliação da casuística é necessária para confirmar ou descartar esses achados preliminares.

Referências

A., Hossein-Nezhad; M.F., Holick. Vitamin D for health: A global perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 7, p. 720–755, 2013.

ADAMI, Silvano *et al.* Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. **Bone**, v. 42, n. 2, p. 267–270, 2008.

AL-SAID, Yousef A *et al.* Severe Proximal Myopathy with Remarkable Recovery after Vitamin D Treatment. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 36, n. 3, p. 336–339, 2009.

ASKMARK, H. *et al.* Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: A pilot study. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 12, p. 1554–1560, 2012.

BARTOSZEWSKA, Magdalena; KAMBOJ, Manmohan; PATEL, Dilip R. Vitamin D, Muscle Function, and Exercise Performance. **Pediatric Clinics of North America**, v. 57, n. 3, p. 849–861, 2010.

BAUMGART, Daniel C.; SANDBORN, William J. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1590–1605, 2012.

BEAUDART, Charlotte *et al.* The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 99, n. August, p. jc20141742, 2014.

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

BOUILLON, Roger *et al.* *Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions.* **Endocrine Reviews**, 2018.

CEGLIA, Lisa; HARRIS, Susan S. Vitamin D and its role in skeletal muscle. **Calcified Tissue International**, v. 92, n. 2, p. 151–162, 2013.

CHALDER, T *et al.* Development of a fatigue scale. **Journal of psychosomatic research**, v. 37, n. 2, p. 147–153, 1993.

CHO, Hyong Jin *et al.* Cross-cultural validation of the Chalder Fatigue Questionnaire in Brazilian primary care. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 62, n. 3, p. 301–304, 2007.

DE PAULA, Francisco J.A.; ROSEN, Clifford J. Vitamin D Safety and Requirements. **NIH Public Access**, v. 523(1), p. 64–72, 2012.

DEV, Rony *et al.* Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. **The oncologist**, v. 16, n. 11, p. 1637–41, 2011.

ERIN LEBLANC, MD, MPH ROGER CHOU, MD BERNADETTE ZAKHER, MBBS MONICA DAEGES, BA MIRANDA PAPPAS, MA. Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Prepared. **AHRQ Publication**, n. 13-05183-EF-1, 2014.

FABISIAK, Natalia *et al.* Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 51, n. 10, p. 878–889, 2017.

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.

FRIGSTAD, Svein Oskar *et al.* Fatigue is not associated with vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 29, p. 3293–3301, 2018.

GAJENDRAN, Mahesh *et al.* A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, v. 64, n. 2, p. 20–57, 2018.

GIRGIS, Christian M. *et al.* The roles of vitamin D in skeletal muscle: Form, function, and metabolism. **Endocrine Reviews**, v. 34, n. 1, p. 33–83, 2013.

GLASS, David; ROUBENOFF, Ronenn. Recent advances in the biology and therapy of muscle wasting. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1211, p. 25–36, 2010.

GRIMSTAD, Tore; NORHEIM, Katrine Brække. Fatigue in inflammatory bowel disease. **Tidsskr Nor Legeforen**, v. 20, n. 136, p. 1721–5, 2016.

HAMILTON, B. Vitamin D and Human Skeletal Muscle. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 20, n. 2, p. 182–190, 2010.

HLAVATY, Tibor; KRAJCOVICOVA, Anna; PAYER, Juraj. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: Who, in what form, and how much? **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 2, p. 198–209, 2015.

JANSSEN, H C; SAMSON, M M; VERHAAR, H J. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. **Aging Clin Exp.Res.**, v. 22, n. 1, p. 78–84, 2010.

LEITE, Silvana Nair; VASCONCELLOS, Maria da Penha Costa. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8(3), p. 775–782, 2003.

MAASER, Christian *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detections of complications. **Journal of Crohn's and Colitis**, p. 1–32, 2018.

MAGER, D. R. *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, 2018.

MATSUOKA, Katsuyoshi *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 53, n. 3, p. 305–353, 2018.

MAWER, E B *et al.* The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. **Clin Sci**, v. 43, n. 3, p. 413–431, 1972.

NARULA, Neeraj *et al.* Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Patients with Crohn's Disease in Remission: A Pilot Randomized Double-Blind Controlled Study. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 62, n. 2, p. 448–455, 2017.

NG, Siew C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2017.

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.

NOWAK, Albina *et al.* Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue A double-blind randomized placebo-controlled trial. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 52, 2016.

PAPPA, Helen M. *et al.* Treatment of Vitamin D Insufficiency in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial Comparing Three Regimens. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 6, p. 2134–2142, 2012.

PŁUDOWSK, Paweł *et al.* Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. **Wytyczne**

Endokrynologia Polska, v. 64, n. 6, p. 480–493, 2013.

PRABHALA, A; GARG, R; DANDONA, P. Severe Myopathy Associated With Vitamin D Deficiency in Western New York. **Arch Intern Med.**, v. 160(8), n. Apr 24, p. 1199–203, 2000.

RICCI, Judith A. *et al.* Fatigue in the U.S. workforce: Prevalence and implications for lost productive work time. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 49, n. 1, p. 1–10, 2007.

RÖMKENS, Tessa E H *et al.* High prevalence of fatigue in inflammatory bowel disease: A case control study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 5, n. 4, p. 332–337, 2011.

ROSENTHAL, Thomas C *et al.* Fatigue: An Overview. **American Family Physician**, v. 78, n. 10, p. 1173–1179, 2008.

ROY, Satyajeet *et al.* Correction of low vitamin D improves fatigue: Effect of correction of low vitamin D in fatigue study (EViDiF study). **North American Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 8, p. 396–402, 2014.

SILVERBERG, Mark S *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 = Journal canadien de gastroenterologie**, v. 19 Suppl A, n. September, p. 5–36, 2005.

SIMPSON, Robert U; THOMAS, Gregory A; ARNOLD, Alison J. Identification of 1 , 25-Dihydroxyvitamin D3 Receptors and Activities in Muscle ". **The Journal of Biological Chemistry**, v. 15, n. July, p. 8882–8891, 1985.

STOCKTON, K. A. *et al.* Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 3, p. 859–871, 2011.

STURM, Andreas *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, p. 1–18, 2018.

SUBRAMANIAM, K. *et al.* Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 5, p. 419–428, 2015.

TASKAPAN, H *et al.* Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. **Clinical nephrology**, v. 76, n. 2, p. 110–6, ago. 2011.

TORRES, Joana *et al.* Crohn's disease. *Lancet*, n. 389, p. 1741–1755, 2017.

VALENTINI, Luzia *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, 2008.

VAN LANGENBERG, D. R.; GIBSON, P. R. Systematic review: Fatigue in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 131–143, 2010.

VAN LANGENBERG, Daniel 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, 2013.

WANG, Jun *et al.* Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. **Nat Genet.**, v. 48, n. 11, p. 1396–1406, 2017.

WANG, Yongji; DELUCA, Hector F. Is the Vitamin D Receptor Found in Muscle ? **endo.endojournals.org Endocrinology**, v. 152, n. February, p. 354–363, 2011.

XIA, Zhiwei *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms modify the association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with handgrip strength in the elderly in Northern China. **Nutrition**, v. 57, p. 202–207, 2019.

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, quais os benefícios a Vitamina D trará 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, 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: A capacidade ao exercício será avaliada por meio do teste da caminhada com carga progressiva ou teste de Shuttle, que consiste em caminhar em terreno plano, percorrendo de maneira repetida uma distância de 10 metros, ao redor de uma marcação de dois cones separados a uma distância de 9 metros.

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 ou uso de placebo: por um período de 6 meses, você receberá comprimidos que lhe serão fornecidos gratuitamente pelos pesquisadores e deverão ser tomados semanalmente, sem falhas. Nesses comprimidos haverá vitamina D ou placebo (não contém o princípio ativo Vitamina D). Essa distribuição será definida por sorteio e nem você, nem seu médico saberão qual tipo de comprimido você tomará. Apenas um pesquisador saberá e terá documentado qual tipo de comprimido você tomará. Ao final da pesquisa, todos os envolvidos saberão qual tipo de comprimido foi utilizado.

O comprimido de placebo não irá alterar não causa nenhum dano ao seu organismo. Não engorda, não causa desconfortos e não interfere em qualquer medicação que você esteja usando.

Embora a suplementação de vitamina D possa causar hipervitaminose, que é o aumento excessivo da vitamina no organismo, 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.

Ao término da pesquisa, se você tiver tomado o comprimido de farinha (placebo) e estiver com níveis baixos de vitamina D, será fornecido tratamento para regularizar a quantidade dessa vitamina no seu organismo.

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

ANEXO

ANEXO A – Questionário de Fadiga de Chalder

ESCALA DE FADIGA DE CHALDER

Gostaríamos de saber se você tem tido algum problema de cansaço, fraqueza ou falta de energia no último mês. Por favor, responda todas as questões abaixo simplesmente marcando com um X a resposta mais próxima que diz respeito a você.

1. Você tem problema de cansaço ou fraqueza?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

2. Você sente que precisa descansar mais?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

3. Você se sente sonolento?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

4. Você tem dificuldades para começar suas atividades?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

5. Você sente falta de energia?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

6. Você está com pouca força muscular?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

7. Você se sente fraco?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

8. Você tem dificuldade para se concentrar?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

9. Você troca as palavras sem querer quando está falando?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume
10. Você acha difícil encontrar as palavras certas?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume
11. Como está sua memória?
 Menos que de costume Mais que de costume
 Como de costume Muito mais que de costume

ANEXO B – Avaliação *Handgrip*

TESTE DE FORÇA MUSCULAR

Nome: _____ Data: _____
 Avaliação: _____ Reavaliação: _____

Medidas de Preensão Palmar (Handgrip)

Medida 1	Kgf
Medida 2	Kgf
Medida 3	Kgf
Maior	Kgf