

Mayara
Storel Beserra de Moura

Este estudo investigou a relação entre as concentrações séricas da vitamina D (VitD) e o potencial inflamatório da dieta com a composição corporal, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e a expressão gênica do VDR em pessoas com DII. A VitD apresentou correlação positiva com a expressão gênica do VDR na DC e negativa com o IMC, PGC, AGV e CC na RCU, indicando o papel essencial da VitD para regulação do seu receptor, bem como a necessidade de monitoramento e intervenções nutricionais específicas. Associado a esses aspectos, a normalidade das concentrações da VitD e dos marcadores inflamatórios, a atividade antioxidante positiva e a dieta com potencial anti-inflamatório estão em consonância com a fase de remissão clínica da doença nesses indivíduos.

Tese de Doutorado

*Relação da vitamina D e potencial
inflamatório da dieta com a composição
corporal, marcadores inflamatórios,
estresse oxidativo e expressão gênica do
receptor da vitamina D nas doenças
inflamatórias intestinais*

2024

Teresina, Piauí. 2024.



Ministério da Educação e Cultura – MEC
Universidade Federal do Piauí – UFPI
Pró-Reitoria de Ensino e Pós-Graduação – PRPG
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição – PPGAN

TESE DE DOUTORADO

RELAÇÃO DA VITAMINA D E POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE OXIDATIVO E EXPRESSÃO GÊNICA DO RECEPTOR DA VITAMINA D NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

MAYARA STOREL BESERRA DE MOURA

TERESINA

2024

MAYARA STOREL BESERRA DE MOURA

**RELAÇÃO DA VITAMINA D E POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA COM A
COMPOSIÇÃO CORPORAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE
OXIDATIVO E EXPRESSÃO GÊNICA DO RECEPTOR DA VITAMINA D NAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Alimentos e Nutrição.

ORIENTADORA: NADIR DO NASCIMENTO NOGUEIRA

TERESINA

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco
Divisão de Representação da Informação

M929r Moura, Mayara Storel Beserra de.

Relação da Vitamina D e potencial inflamatório da dieta com a composição corporal, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e expressão gênica do receptor da Vitamina D nas doenças inflamatórias intestinais. / Mayara Storel Beserra de Moura. -- Teresina, 2024.

147 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição., 2024.

“Orientadora: Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira”.

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Vitamina D. 3. Estresse oxidativo. 4. Inflamação. I. Nogueira, Nadir do Nascimento. II. Título.

CDD 616.3

Bibliotecária: Gisela Beatriz Costa Oliveira Carvalhêdo Lima - CRB3/748

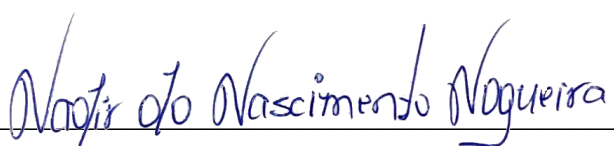
MAYARA STOREL BESERRA DE MOURA

**RELAÇÃO DA VITAMINA D E POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA COM A
COMPOSIÇÃO CORPORAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE
OXIDATIVO E EXPRESSÃO GÊNICA DO RECEPTOR DA VITAMINA D NAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Alimentos e Nutrição.

DATA DA DEFESA: 14/MARÇO/2024

BANCA EXAMINADORA

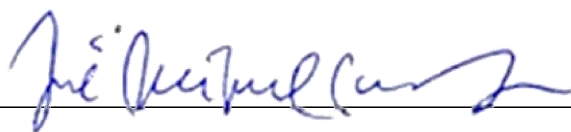


Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira
Universidade Federal do Piauí
Presidente



Documento assinado digitalmente
LUCIA DE FATIMA CAMPOS PEDROSA
Data: 15/04/2024 17:44:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

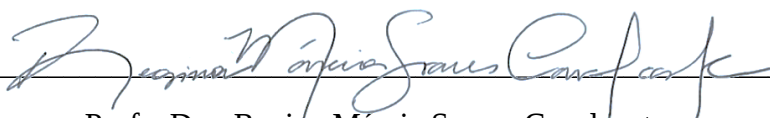
Profa. Dra. Lúcia de Fátima Campos Pedrosa
Faculdade de Ciências do Tariri (FACISA-UFRN)
1º Examinadora



Prof. Dr. José Miguel Luz Parente
Universidade Federal do Piauí
2º Examinador



Prof. Dra. Maria do Carmo de Carvalho e Martins
Universidade Federal do Piauí
3º Examinadora



Profa. Dra. Regina Márcia Soares Cavalcante
Universidade Federal do Piauí
4º Examinadora

Prof. Dr. Paulo Vítor de Lima Sousa
Faculdade Unifacid
1º Suplente

Prof. Dra. Gilmara Péres Rodrigues
Universidade Federal do Piauí
2º Suplente

Dedico esta tese ao meu pai, José Beserra de Moura (*in memoriam*), por ser
meu maior incentivador.

Suas palavras motivadoras – "Vai lá! Consegue sim!" – e seus gestos de
encorajamento durante o trajeto casa-UFPI dissipavam qualquer vestígio de
medo ou dúvida.

Seu apoio e fé em mim ainda fazem muita falta, PAI!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a:

A Deus, que jamais me levou onde a graça d'Ele não pudesse me acompanhar e ao me mostrar que o caminho ganha forma com o tempo.

Ao meu Pai, José Beserra de Moura (*in memorian*), a quem dedico esta tese, e à minha Mãe, Vanira Storel de Moura, por todo amor, empenho e apoio na jornada da vida.

Aos meus irmãos, Dayana Storel Beserra de Moura e Rômulo Storel Beserra de Moura, por me proporcionarem a certeza da segurança da presença e da palavra, sempre que fosse necessária e pela leveza da irmandade.

Aos meus sobrinhos e afilhados, Saulo José Storel de Moura Abreu e Rômulo Storel Neves de Moura, por serem acento e alegria. Cada sorriso e conquista transborda meu coração.

Gostaria também de estender meus agradecimentos a:

Regina Cavalcante, por ser incentivo e ombro amigo. Pelo abrir dos olhos e todas as palavras encorajadoras, que nos dão ânimo e esperanças.

Meus amigos de doutorado, Paulo Victor e Gleyson Moura pela oportunidade de conhece-los melhor, e ver quão enormes são de coração, pela interação, pelas trocas, pelos incentivos e ombro amigo.

Os professores da Banca Examinadora, por disponibilizarem seu tempo para compartilhar esse momento comigo e pelas valiosas contribuições para o aprimoramento desta tese.

Além disso, expresso minha sincera gratidão a:

Dr. José Miguel e Murilo Moura pelo apoio junto aos pacientes com DII, desde o trabalho desenvolvido no mestrado.

Juliana Severo e prof. Moisés Tolentino por abrirem as portas do Laboratório de Exercício Físico e Trato Gastrointestinal (LABTRIPAS), proporcionando-nos suporte essencial nas análises do estresse oxidativo.

Profa. Dra. Socorro Cruz, por conceder acesso ao Núcleo de Células Tronco/CCA/UFPI, possibilitando a realização das análises da expressão gênica do receptor da vitamina D.

Felipe, cuja dedicação, paciência e empenho foram fundamentais para a realização das análises da expressão gênica do receptor da vitamina D.

Maria Eduarda, profa. Dra. Betânia do departamento de nutrição, e à Débora, Dr. Couras e Paulo, do Laboratório de Análises Clínicas Hospital Universitário/UFPI, pelo precioso auxílio nas análises das concentrações séricas da vitamina D.

Agradeço especialmente às Pibics, Maria da Luz e Maria Eduarda, pela dedicação e contribuição essenciais que tornaram possível o desenvolvimento deste projeto.

Também agradeço:

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, cujo conhecimento transmitido e dedicação exemplar ao ensino e à pesquisa foram uma inspiração constante.

Aos valorosos colegas de laboratório, cuja colaboração e apoio foram fundamentais para o progresso deste trabalho.

Yanca e Luana, funcionárias do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição/PPGAN, pelo apoio constante e paciência demonstrada ao longo deste trabalho.

Os Funcionários do Núcleo de Células Tronco/CCA/UFPI, pela gentileza e cuidado com o ambiente laboratorial, o que contribuiu significativamente para o sucesso das atividades realizadas.

As atendentes do ambulatório de gastroenterologia do HU-UFPI/EBSERH, pelo apoio valioso durante o recrutamento dos pacientes, que foi fundamental para a realização deste estudo.

Os Técnicos em Análises Clínicas do Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFPI/EBSERH, em especial à Dilene, Samara, Evaldo e Elizângela, pelo auxílio imprescindível com as coletas de sangue dos participantes do estudo, contribuindo para a precisão dos resultados.

Aos pacientes com DII e indivíduos saudáveis, pela generosa contribuição e dedicação à pesquisa. Sem a participação e adesão de vocês, este trabalho não teria sido possível.

O Hospital Universitário/UFPI por seu compromisso inabalável com a pesquisa e a promoção da saúde.

A Universidade Federal do Piauí, por meio do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição/PPGAN por oferecer esta etapa crucial para o meu desenvolvimento acadêmico.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela generosidade em conceder a bolsa de estudos que viabilizou esta jornada.

Quero expressar minha sincera gratidão à Vitória, minha parceira de pesquisa. Sua dedicação, apoio e presença constante foram fundamentais para o sucesso deste projeto. Sua contribuição valiosa e seu ombro amigo foram essenciais nos momentos de desafio ou de celebração. Sua participação tornou essa caminhada mais leve e prazerosa. Por tudo isso, expresso minha gratidão por ter tido você ao meu lado durante esta jornada de pesquisa.

Por fim, gostaria de expressar minha profunda e eterna gratidão à Professora Dra. Nadir do Nascimento Nogueira, minha orientadora desde o mestrado. Sua generosidade ao aceitar me orientar, mesmo fora de suas obrigações, foi fundamental para meu crescimento acadêmico. Obrigada pela dedicação e empenho na busca de parcerias para o desenvolvimento de um trabalho mais robusto; pelas correções dos trabalhos, ponto a ponto, proporcionando meu aprimoramento como pesquisadora; pelas oportunidades de aprendizado e pelo apoio e compromisso com minha formação. Sua ética e gentileza nas palavras sempre me deixaram à vontade para compartilhar diversas questões sem receios, tendo a certeza do profundo respeito pelo próximo. Sua trajetória é verdadeiramente inspiradora, impulsionando-nos e renovando nosso ânimo a cada etapa. Sou imensamente grata pela confiança depositada em mim ao longo deste percurso acadêmico. MUITO obrigada por me permitir fazer parte da sua “colcha de retalhos” e fazer parte da minha! MUITO obrigada pelo carinho e cuidado durante nossa convivência. Hoje sou melhor que ontem por tê-la como fonte inspiradora. Essa jornada não seria a mesma sem sua presença e orientação.

RESUMO

Introdução: As doenças inflamatórias intestinais (DII), doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) são caracterizadas por inflamação crônica do trato gastrointestinal. Fatores como deficiência de vitamina D e o potencial inflamatório da dieta (PID) podem influenciar o quadro clínico desses indivíduos, com alterações na composição corporal, nos marcadores inflamatórios, no estresse oxidativo (EO) e na expressão gênica do receptor da vitamina D. **Objetivo:** O estudo investigou a relação entre as concentrações séricas da vitamina D e o PID com a composição corporal, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e a expressão gênica do VDR em pessoas com DII. **Metodologia:** Estudo transversal envolvendo 62 indivíduos com DII e 24 controles. A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica e o consumo alimentar por três recordatórios de 24 horas. O PID foi avaliado conforme proporção e peso para cada grupo alimentar. As concentrações séricas da vitamina D e a expressão gênica do receptor da vitamina D foram avaliados por eletroquimioluminescência e por amplificação por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qrt-PCR), respectivamente. A avaliação da superóxido dismutase (SOD), grupos sulfídricos não proteicos (GSHNP), malondialdeído (MDA), mieloperoxidase (MPO) e nitritos foram realizados por espectrofotometria. Os marcadores inflamatórios proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW) foram obtidos dos prontuários médicos. **Resultados:** O estágio de remissão da doença foi frequente nos indivíduos com DII (DC=82,76%; RCU=59,26%). O estado nutricional variou entre eutrofia e sobrepeso, com alterações na composição, como maior área de gordura visceral (AGV) e percentual de gordura corporal (PGC) e menor de massa magra nos grupos DC e RCU em relação aos controles ($p<0,05$). O PID foi significativamente maior nos pacientes com RCU em relação aos controles ($p=0,044$). As concentrações da vitamina D estavam mais elevadas na DC em relação aos controles ($p=0,005$). Não houve diferenças significativas nos marcadores inflamatórios entre DC e RCU ($p>0,05$) e na expressão gênica do VDR entre DC e CTL ($p=0,092$). Indivíduos com DII apresentaram maior atividade da GSHNP, e menor concentração de MDA, em relação ao grupo CTL ($p<0,05$). Na RCU, a vitamina D apresentou correlação negativa com o IMC ($r=-0,799$, $p<0,05$); PGC ($r=-0,578$, $p>0,05$); AGV ($r=-0,655$, $p<0,05$) e circunferência da cintura ($r=-0,657$, $p<0,05$). Houve associação positiva entre vitamina D e expressão gênica do VDR ($r=0,502$, $p=0,028$) na DC. Não houve correlações entre o PID e marcadores inflamatórios, de EO e composição corporal. **Conclusão:** A vitamina D apresentou correlação positiva com a expressão gênica do VDR na DC e negativa com o IMC, PGC, AGV e CC no grupo com RCU, indicando o papel essencial dessa vitamina para regulação do seu, bem como a necessidade de monitoramento e intervenções nutricionais específicas. Os indivíduos com DII apresentam concentrações séricas adequadas de vitamina D e, o grupo com DC mostrou expressão gênica do VDR semelhante aos controles. Associado a esses aspectos, a normalidade de marcadores inflamatórios, a atividade antioxidante positiva e a dieta com potencial anti-inflamatório estão em consonância com a fase de remissão clínica da doença nesses indivíduos.

Palavras-chave: doenças inflamatórias intestinais; vitamina D; estresse oxidativo, inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel diseases (IBD), encompassing Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are characterized by persistent inflammation of the gastrointestinal tract. Factors such as vitamin D deficiency and the inflammatory potential of the diet (PID) may influence the clinical presentation of these individuals, affecting body composition, inflammatory markers, oxidative stress (OS), and vitamin D receptor gene expression. **Objective:** This study aimed to explore the relationship between serum vitamin D concentrations and PID with body composition, inflammatory markers, oxidative stress, and VDR gene expression in individuals with IBD. **Methodology:** A cross-sectional study involving 62 individuals with IBD and 24 controls was conducted. Body composition was evaluated using electrical bioimpedance, while dietary intake was assessed through three 24-hour recalls. PID was quantified based on the proportion and weight of each food group consumed. Serum vitamin D concentrations and VDR gene expression were measured using electrochemiluminescence and real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR), respectively. Superoxide dismutase (SOD), non-protein hydrogen sulfide groups (GSHNP), malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO), and nitrite levels were determined via spectrophotometry. Inflammatory markers including C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and erythrocyte distribution width (RDW) were extracted from medical records. **Results:** Remission of the disease was prevalent among individuals with IBD (CD=82.76%; UC=59.26%). Nutritional status ranged from normal weight to overweight, with notable changes in composition such as increased visceral fat area (VFA) and percentage of body fat (PGC), and decreased lean mass in the CD and UC groups compared to controls ($p<0.05$). PID was significantly higher in patients with UC compared to controls ($p=0.044$), while vitamin D concentrations were elevated in CD compared to controls ($p=0.005$). No significant differences in inflammatory markers were observed between CD and UC ($p>0.05$), nor in VDR gene expression between CD and CTL ($p=0.092$). Individuals with IBD exhibited higher GSHNP activity and lower MDA concentration compared to the CTL group ($p<0.05$). In UC, vitamin D displayed a negative correlation with BMI ($r=-0.799$, $p<0.05$), PGC ($r=-0.578$, $p>0.05$), AGV ($r=-0.655$, $p<0.05$), and waist circumference ($r=-0.657$, $p<0.05$). A positive association between vitamin D and VDR gene expression ($r=0.502$, $p=0.028$) was observed in CD. No correlations were found between PID and inflammatory markers, OS, and body composition. **Conclusion:** Vitamin D exhibited a positive correlation with VDR gene expression in CD and a negative correlation with BMI, PGC, AGV, and WC in the UC group, underscoring its pivotal role in regulating its receptor and the necessity for tailored nutritional interventions. Individuals with IBD demonstrated adequate serum concentrations of vitamin D, with the CD group displaying VDR gene expression akin to controls. These findings, coupled with normal inflammatory markers, favorable antioxidant activity, and adherence to an anti-inflammatory diet, align with the clinical remission phase of the disease in these individuals.

Keywords: inflammatory bowel diseases; vitamin D; oxidative stress; inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. METABOLISMO DA VITAMINA D	23
FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE RECRUTAMENTO E CAPTAÇÃO DE PESSOAS COM DII E CONTROLES.	34
FIGURA 3. VALORES MÉDIOS DO POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA ENTRE: (A) DC, RCU E CTL NÃO ESTRATIFICADO POR SEXO; (B) DC, RCU E CTL PARA O SEXO FEMININO; (C) DC, RCU E CTL PARA O SEXO MASCULINO.	45
FIGURA 4. EXPRESSÃO GÊNICA DO VDR NOS GRUPOS DC E CTL.	47
FIGURA 5. CORRELAÇÃO LINEAR SIMPLES ENTRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS: VITAMINA D E PCR (A) DC, (B) RCU; VITAMINA D E VHS (C) DC, (D) RCU; VITAMINA D E RDW (E) DC, (F) RCU.	48
FIGURA 6. CORRELAÇÃO LINEAR SIMPLES ENTRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS: VITAMINA D E SOD (A) DC, (B) RCU, (C) CONTROLE; VITAMINA D E GSHNP (D) DC, (E) RCU, (F) CONTROLE; VITAMINA D E MPO (G) DC, (H) RCU, (I) CONTROLE; VITAMINA D E NITRITO (J) DC, (K) RCU, (L) CONTROLE; VITAMINA D E MDA (M) DC, (N) RCU, (O). *: $P < 0,05$. A CORRELAÇÃO LINEAR DE PEARSON OU SPEARMAN FOI UTILIZADA PARA VALORES DE R E P.	49
FIGURA 7. CORRELAÇÃO LINEAR SIMPLES ENTRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D E A EXPRESSÃO GÊNICA DO VDR. (A) DC; (B) CONTROLE.	50

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. PROPORÇÃO E PESO DOS GRUPOS ALIMENTARES UTILIZADOS PARA O CÁLCULO DO PID	37
QUADRO 2. SEQUÊNCIAS DE BASES NITROGENADAS DE “PRIMERS” GAPDH E VDR.....	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS INDIVÍDUOS COM DII E CONTROLES.....	42
TABELA 2. PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	44
TABELA 3. VALORES MÉDIOS E ERRO PADRÃO DA MÉDIA DA INGESTÃO DE ENERGIA, MACRONUTRIENTES, FIBRAS E VITAMINA D DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.	45
TABELA 4. MÉDIA E EPM DA VITAMINA D, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DO ESTRESSE OXIDATIVO.....	46
TABELA 5. CORRELAÇÃO LINEAR SIMPLES ENTRE A VITAMINA D E PARÂMETROS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	47
TABELA 6. ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE PID E MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DO ESTRESSE OXIDATIVO.	50
TABELA 7. CORRELAÇÃO LINEAR SIMPLES ENTRE O PID E PARÂMETROS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL E VDR.....	50

LISTA DE SIGLAS

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – 1-alfa-25-di-hidroxi-vitamina D
 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – 1,25-di-hidroxi-vitamina D
 $25(\text{OH})\text{D}$ – 25-hidroxi-vitamina D
AGV – área de gordura visceral
CTL – controle
CYP - enzimas do citocromo P450
CYP27B1 - 1- α -hidroxilase
CYP27A1 - colestanoetriol 26-Mono-Oxygenase
D2 – ergocalciferol D3 – colecalciferol
DASH - Dietary Approaches to Stop Hypertension
DBP - proteína de ligação à vitamina D
DC – Doença de Crohn
DII – doenças inflamatórias intestinais
DBD - domínio de ligação ao DNA
ESPEN - Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo/European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
VDRE - elemento de resposta à vitamina D
ERNs – espécies reativas de nitrogênio
EROs – espécies reativas de oxigênio
GSHNP – glutathione
IL – interleucina
IECs - células epiteliais intestinais
IMC – índice de massa corporal
LBD - domínio de ligação ao ligante
GAPDH - gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase
MDA – malondialdeído
TBA - ácido tiobarbitúrico
MPO – mieloperoxidase
PCR – proteína C reativa
PGC – percentual de gordura corporal
PTC - células tubulares proximais
RCU – retocolite ulcerativa
RDW – amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos
TLR - receptor Toll-like
RXR - receptor retinóide X
SOD – superóxido dismutase
TGF- β - fator de crescimento transformador β
Th - células T auxiliares
Th1 – células T efetoras do tipo 1
Th2 – células T efetoras do tipo 2
TNF- α – fator de necrose tumoral α
VDR – receptor da vitamina D
VHS – velocidade de hemossedimentação
EAR - necessidade média estimada
RDA - ingestão Dietética Recomendada
DRIs - ingestões dietéticas de referência
SDS - dodecilsulfato de sódio
 H_2O_2 - peróxido de hidrogênio
 $\bullet\text{OH}$ - radical hidroxila
IID - índice de inflamação dietética
PID – potencial inflamatório da dieta
 $\text{O}_2^{\bullet-}$ – ânion superóxido
VCM - volume corpuscular médio

TEP - 1,3,3-tetraetoxipropano
CAT – catalase
GPx - glutational peroxidase
GR - grupos sulfidrilicos não proteicos
TR - tioredoxina redutase
NADPH - nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato trifosfopiridina
HOCl - ácido hipocloroso
NO - óxido nítrico
ONOO—peroxinitrito
NO₂ - nitrito
NO₃ - nitrato
TAC – atividade antioxidante total
BIA – bioimpedância elétrica
TAV - tecido adiposo visceral
PhA - ângulo de fase
EDIP - padrão alimentar inflamatório empírico
HU/UFPI - Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí
IADC - índice de atividade da doença de Crohn
DNase - desoxirribonuclease
AMDR - valores de distribuição aceitável para macronutrientes/ Acceptable Macronutrient Distribution Range
EDTA - etilenodiamino tetra-acetato
RNase - ribonuclease
RNA – ácido ribonucleico
mRNA – ácido ribonucleico mensageiro
DNA – ácido desoxirribonucleico
cDNA – DNA complementar
RT-PCR - Reação em cadeia de polimerase quantitativa em tempo real
DEPC - água ultrapura tratada com dietil pirocarbonato
DNTP - desoxirribonucleotídeos fosfatados dNTP's
DTT - ditiotreitól

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	12
LISTA DE QUADROS	13
LISTA DE TABELAS	14
1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 Geral	19
2.2 Específicos	19
3 REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1 Doenças inflamatórias intestinais.....	20
3.2 Epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais.....	21
3.3 DII e vitamina D	22
3.4 Marcadores inflamatórios nas DII	25
3.5 DII e marcadores do estresse oxidativo	27
3.6 Vitamina D, inflamação e estresse oxidativo	29
3.7 Composição corporal.....	30
3.8 Potencial inflamatório da dieta	32
4. METODOLOGIA	34
4.1 Caracterização do estudo e protocolo experimental	34
4.1.1 Tipo de estudo	34
4.1.2 Critérios de elegibilidade	34
4.2 Caracterização dos participantes do estudo	35
4.3 Aspectos éticos	35
4.4 Composição corporal.....	35
4.5 Avaliação da função intestinal.....	35
4.6 Avaliação do consumo alimentar	36
4.7 Avaliação do potencial inflamatório da dieta - PID	36
4.8 Coleta de material biológico.....	37
4.8.1 Coleta de sangue	37
4.8.2 Separação dos componentes sanguíneos	37
4.9 Vitamina D	37
4.9.1 Análise da concentração sérica de vitamina D	37
4.9.2 Extração do RNA sanguíneo	38

4.9.3 Obtenção do DNA complementar (cDNA)	39
4.9.4 Análise da expressão gênica do receptor da vitamina D (VDR).....	39
4.10 Marcadores do estresse oxidativo	40
4.10.1 grupos sulfídricos não proteicos (GSHNP).....	40
4. 10.2 Superóxido dismutase (SOD)	40
4. 10.3 Mieloperoxidase (MPO)	40
4. 10.4 Malondialdeído (MDA)	40
4. 10.5 Nitrito.....	41
4.11 Marcadores inflamatórios	41
4.12 Análise estatística	41
5 RESULTADOS.....	42
5.1 Características dos grupos estudados	42
5.2 Avaliação antropométrica e da composição nutricional	43
5.3 Avaliação do consumo alimentar	43
5.4 Potencial inflamatório da dieta - PID.....	44
5.5 Vitamina D, marcadores inflamatórios e estresse oxidativo	46
5.6 Expressão gênica do receptor da vitamina D (VDR)	47
5.7 Relação entre vitamina D e potencial inflamatório da dieta com parâmetros de composição corporal, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e expressão gênica do VDR	47
6 DISCUSSÃO.....	51
7 CONCLUSÃO.....	56
8 REFERÊNCIAS.....	57
APENDICE A – QUESTIONÁRIO DE DADOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E NUTRICIONAIS	70
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	72
APÊNDICE C – ORIENTAÇÕES PARA O PROCEDIMENTO DA COLETA DE SANGUE	74
APÊNDICE D – MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA USO DA BIOIMPEDÂNCIA.....	75
APÊNDICE E – RECORDATÓRIOS DE 24 HORAS	76
APÊNDICE F - MANUAL ILUSTRATIVO DE MEDIAS CASEIRAS	79
ANEXO A – PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	81
ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO	87
ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO	104
ANEXO D– ARTIGOS E CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS NO PERÍODO DE 2019 A 2023	110

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) representam dois fenótipos das doenças inflamatórias intestinais (DII) clinicamente caracterizados por inflamação exacerbada, de natureza crônica e recidivante. A DC pode afetar todo o trato gastrointestinal, manifestando-se com lesões assimétricas e transmuralis, acometendo, principalmente, íleo e o cólon. A RCU, por sua vez, atinge o reto e pode se estender para o cólon em um padrão contínuo, com inflamação limitada à mucosa.^{1,2} Durante a fase ativa da doença, a presença de sintomas como diarreia, dor e fadiga tem um impacto negativo e significativo na qualidade de vida dos pacientes.³ Embora a etiologia das DII permaneça pouco esclarecida, acredita-se na interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos, estresse oxidativo, disbiose e ambientais,⁴ como tabagismo, medicamentos, fatores geográficos, poluição do ar, estresse social e psicológico e alimentação inadequada.⁵

Nesse contexto, a dieta é um conceito complexo que consiste na quantidade, variedade ou combinação de diferentes alimentos e bebidas e na frequência com que são habitualmente consumidos. É importante destacar que os nutrientes podem interagir entre si,⁶ constituindo uma matriz complexa, com impactos na saúde global. Com base na sua composição, a dieta pode apresentar propriedades pró e anti-inflamatórias, desempenhando papel significativo na modulação da inflamação crônica. Como resultado, índices inflamatórios foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar o potencial inflamatório global da dieta, proporcionando uma abordagem integrada, para entender os efeitos da alimentação na saúde e na doença,⁷ a exemplo do Padrão Empírico de Inflamação da Dieta (*Empirical Dietary Inflammatory Pattern*/EDIP-EUA),⁸ posteriormente validado para uma população brasileira (EDIP-SP).⁹

As DII afetam a nutrição ao comprometer a absorção intestinal de nutrientes, e a ingestão de alimentos, devido à dor e fadiga, bem como ao evitar grupos de alimentos que exacerbam seus sintomas, podendo impactar no consumo energético, de macro e de micronutrientes, como da vitamina D.¹⁰ A deficiência dessa vitamina é frequente nesses pacientes, especialmente na DC, devido a problemas de má absorção, diarreia crônica, ingestão diminuída de laticínios fortificados com vitamina D, agravados pela redução da exposição solar, e pelo tratamento com esteroides.^{11,12}

A deficiência da vitamina D também está relacionada ao aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) e massa de gordura corporal. A vitamina D inibe a expressão dos genes do fator de transcrição adipogênico, levando a uma redução significativa no acúmulo de lipídeos e na apoptose dos adipócitos.¹³

A vitamina D, juntamente com o seu receptor nuclear (VDR), expresso em células epiteliais intestinais íntegras, e células do sistema imunológico, incluindo macrófagos, células dendríticas, células B e células T,¹⁴ desempenham papel significativo na regulação da integridade da barreira intestinal, e exercem influência sobre a imunidade inata e adaptativa do intestino humano, resultando em efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores.¹⁵ Do ponto de vista metabólico, a vitamina D previne o processo inflamatório mediante a redução da síntese da interleucina (IL)-1, IL-6 e do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), melhora da função da barreira epitelial intestinal, redução da ocorrência de apoptose e estímulo do Receptor Toll-Like-4. Além disso, a deficiência de vitamina D está associada à gravidade dos sintomas e aumento do risco de câncer e cirurgia em pacientes com DII.¹⁶

A vitamina D também é reconhecida por sua capacidade antioxidante. Esse micronutriente ao se ligar ao VDR, interage com o receptor retinóide X (RXR) para formar o heterodímero VDR/RXR. Uma vez ativado, esse complexo inicia a expressão sequencial de genes associados aos mecanismos de defesa antioxidante. Esse processo resulta no aumento da expressão das proteínas Klotho e Nrf2, que desempenham funções antioxidantes significativas, contribuindo para a homeostase celular.¹⁷

Considerando a importância da vitamina D e da dieta com potencial anti-inflamatório na regulação dos parâmetros de composição corporal, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e

expressão gênica do receptor da vitamina D, em pacientes com DII, esta pesquisa se propôs analisar, de forma abrangente e integrada, a interação entre esses elementos, na perspectiva contribuir para um melhor entendimento do papel dessa vitamina e do potencial inflamatório da dieta no contexto dessas doenças, como também fornecer parâmetros que possam ajudar no monitoramento e manejo clínico e nutricional dessas doenças.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar a relação entre as concentrações séricas da vitamina D e o potencial inflamatório da dieta com a composição corporal, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e a expressão gênica do VDR em pacientes com DII.

2.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar a composição corporal dos participantes do estudo;
- ✓ Estimar o consumo alimentar e a adequação da dieta em relação a energia, macronutrientes e vitamina D;
- ✓ Avaliar o potencial inflamatório da dieta dos participantes;
- ✓ Quantificar as concentrações séricas da vitamina D;
- ✓ Analisar marcadores inflamatórios: PCR, VHS, RDW;
- ✓ Determinar marcadores do estresse oxidativo: GSHNP, SOD, MPO, MDA e nitrito;
- ✓ Analisar a expressão dos genes codificadores do VDR;

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As DII, representadas pela RCU e DC, são caracterizadas por inflamação crônica e recorrente, que resultam em danos estruturais e funcionais que impactam nas funções intestinais.^{18,19} A patogênese dessas doenças permanece parcialmente esclarecida, sugerindo a complexa interação entre a resposta imune exacerbada, susceptibilidade genética, fatores ambientais, elementos da microbiota intestinal e aumento do estresse oxidativo,²⁰ caracterizado pela produção excessiva das espécies reativas de oxigênio (EROs) e/ou nitrogênio (ERNs).²¹ Entre os fatores de risco associados à manifestação dessas doenças, destacam-se a urbanização, a higiene excessiva e uma dieta pobre em fibras, juntamente com o consumo elevado de carnes.²² Fatores ambientais e o estilo de vida desempenham papel importante na indução da doença em indivíduos com susceptibilidade genética.²³

Na DC, a inflamação pode afetar todo o trato gastrointestinal, ocorrendo, predominantemente, no segmento final do intestino delgado e início do intestino grosso. Essa inflamação se manifesta de forma intercalada com áreas de tecido saudável. Além disso, afeta todas as camadas da parede intestinal (mucosa, submucosa, muscular e serosa), podendo resultar em complicações, como fistulas. Por outro lado, a RCU é caracterizada por inflamação que atinge apenas a mucosa do reto, podendo se estender até o cólon, em um padrão contínuo.²⁴

Pacientes com DC apresentam sintomas que incluem dor abdominal, febre e sinais clínicos de obstrução intestinal ou diarreia com presença de sangue ou muco.²⁵ Na RCU os sintomas incluem diarreia sanguinolenta, urgência para evacuar, dor abdominal, cólicas e tenesmo retal (a sensação de necessidade constante de defecar). Além dos efeitos diretos das DII no trato gastrointestinal, as manifestações extraintestinais, que afetam principalmente articulações, pele, fígado e olhos, são comuns, especialmente na DC. Essas complicações ocorrem devido ao estado inflamatório crônico e sistêmico, que interrompem as vias de sinalização, alterando a expressão de mediadores regulatórios, como citocinas.²⁶

O diagnóstico das DII ocorre normalmente na idade adulta, embora possa afetar qualquer faixa etária, e sua prevalência está aumentando em todos os estágios da vida. A RCU acomete mais frequentemente a partir da terceira até a quarta década de vida, enquanto a DC apresenta dois picos de manifestação, entre 20 e 40 anos e 50 a 60 anos, sem diferença entre os sexos.²⁷ O início dessas doenças antes dos 40 anos acarreta um impacto significativo e negativo na qualidade de vida desses pacientes, uma vez que ocorre na fase mais produtiva, com expectativas pessoais e profissionais.²⁸

Ainda que a experiência clínica seja crucial para o diagnóstico das DII, este é, na maioria dos casos, apenas confirmado por meio dos exames endoscópicos e histopatológicos.²⁹ No entanto, é um procedimento dispendioso, demorado, invasivo e desconfortável para os pacientes, tornando-se impraticável para repetições e aplicação na rotina clínica. Assim, é crucial identificar biomarcadores não invasivos, com potencial clínico para diagnóstico e acompanhamento.

Essas doenças ainda não têm cura e são caracterizadas por períodos de remissão e recidiva, sendo esta última desencadeada por lesões no epitélio intestinal que favorecem a translocação bacteriana do lúmen para o tecido mucoso, resultando em resposta imune exacerbada e inflamação crônica.^{1,30} A patogênese das DII é caracterizada por um desequilíbrio entre as células T auxiliares (Th) e as células T reguladoras, particularmente pelo comprometimento da tolerância das células T reguladoras. A mucosa intestinal desses pacientes é tipicamente infiltrada por células inflamatórias, a exemplo dos neutrófilos, macrófagos e linfócitos. A resposta imune exacerbada é desencadeada pela hiperatividade dos linfócitos T efetores, acarretando no aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) -1 β e IL-6) e quimiocinas, que, juntamente com outros mediadores inflamatórios, resultam em lesões teciduais, perpetuando a resposta inflamatória. O

equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 e IL-23) e anti-inflamatórias (IL-5, IL-10, IL-11 e fator de crescimento transformador β (TGF- β)) são regulados na mucosa intestinal. Na DC, a inflamação é mediada por células Th1, com síntese aumentada de IL-12, IL-17 e IL-23, enquanto a RCU é caracterizada por citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, produzidas por células T do tipo Th2.³¹

3.2 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Em 2017, aproximadamente 6,8 milhões de pessoas, em todo o mundo foram diagnosticadas com DII.³² Nos Estados Unidos, a taxa de incidência da doença inflamatória intestinal foi de 10,9/10⁵ casos por pessoas-ano. Estima-se que cerca de 2,39 milhões de indivíduos nos Estados Unidos vivam com DII. A prevalência é mais elevada na população de etnia branca e na região nordeste do país. A incidência de DII alcançou seu pico na terceira década de vida, mantendo-se relativamente estável ao longo das décadas seguintes e, posteriormente, apresentando declínio.³³ Estudo observacional prospectivo conduzido em Córdoba, Argentina, no período entre 2014 e 2019, envolvendo 655 pacientes com DII, mostrou que houve predomínio da RCU, com 561 casos, e maior proporção do sexo feminino. A relação entre RCU:DC foi de 6,38. Em toda a coorte, a terapia biológica foi utilizada em 36,4% dos pacientes com DC e 9,1% dos pacientes com RCU.³⁴

A epidemiologia das DII pode ser categorizada em quatro estágios: emergência, aceleração da incidência, prevalência agravada e equilíbrio de prevalência.³⁵ Países recentemente industrializados, como a maioria na América Latina, atualmente estão situados entre a segunda e a terceira fases desse processo, com a aceleração da incidência sendo observada na maioria dos países do continente. Na América do Sul, a incidência das DII relatada é menor do que a registrada na Europa e na América do Norte. No entanto, é importante destacar que a estimativa da população diagnosticada pode não ter sido precisa, uma vez que alguns estudos observaram aumento significativo na incidência e prevalência das DII nos últimos anos em alguns países sul-americanos.³⁶

Outra revisão sistemática, envolvendo estudos publicados entre janeiro de 1990 e dezembro de 2018, constatou que a quantidade de pessoas com DII é maior na América do Sul em comparação com outras regiões em desenvolvimento no mundo. A variação da incidência para a RCU foi de 4,3-5,3/10⁵ pessoas-ano e para a DC foi de 0,74-3,5/10⁵ pessoas-ano. A prevalência variou de 15,0 a 24,1/10⁵ habitantes para RCU e de 2,4-14,1/10⁵ habitantes para DC.³⁷

Em países recém-industrializados, a condução de estudos epidemiológicos sobre as DII é limitada devido à escassez de sistemas de vigilância médica, registros e bancos de dados confiáveis e unificados.^{37,38} No contexto brasileiro, foram identificados apenas quatro estudos populacionais que se referem à incidência e prevalência de DII no país: dois de São Paulo, um do Espírito Santo e um do Piauí. Esses estudos evidenciam um aumento notável na incidência e prevalência estimada dessas doenças, sendo mais expressivo em regiões mais desenvolvidas.³⁸₂₁

Em São Paulo (Brasil), no período compreendido entre 2012 a 2015, a incidência dessas doenças foi de 13,30 novos casos/10⁵ habitantes por ano, enquanto a prevalência foi de 52,6 casos/10⁵ habitantes. Ambas as taxas foram compatíveis com as de países europeus, destacando também a maior ocorrência no sexo feminino.³⁹

Estudo tipo coorte de pacientes com DII, não selecionada, no norte da Dinamarca (NorDIBD), com 6.158 pacientes diagnosticados com essas doenças entre 1978 a 2020, indica uma estabilização na incidência, enquanto a prevalência continua aumentando. Conforme os pesquisadores, devido a amostra representar 10% de toda a população dinamarquesa com DII, os resultados podem ser extrapolados para a população de pacientes com DII em geral, e utilizados para planejamento e cuidado com saúde.⁴⁰

Esses resultados são amparados pelo estudo de Park, Jihye, et al (2023)⁴¹, que verificou que a prevalência bruta das DII aumentou 47%, de 3,32 milhões em 1990 para 4,90 milhões em 2019, globalmente, de acordo com a análise do Global Burden of Disease (GBD) em 2019. No entanto, a

taxa de prevalência de DII padronizada por idade em 2019 foi de 59,25 (II de 95%, 52,8–66,5) por 100.000 habitantes (0,06%), o que diminuiu 19% em relação a 1990.

3.3 DII E VITAMINA D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel com funções hormonais análogas às dos esteroides. As duas formas principais dessa vitamina são a vitamina D₃ (colecalfiferol) e a vitamina D₂ (ergocalciferol), ambas absorvidas no intestino delgado ou sintetizadas endogenamente na pele por meio da conversão fotoquímica do 7-desidrocolesterol, por irradiação com luz ultravioleta B (UVB) de comprimentos de onda de 290 a 320 nm, em pré-vitamina D.⁴² Alimentos como peixes gordurosos (como salmão, cavala, arenque), carne, gema de ovo, leite e manteiga são fontes de colecalfiferol. Por outro lado, fungos, leveduras e algumas plantas são fontes de ergocalciferol.⁴³ Diversos fatores influenciam a síntese da vitamina D, como a cor da pele, o IMC, o uso de protetor solar, o tempo e a área de exposição ao sol. É importante destacar que aproximadamente 90% do aporte desse micronutriente é derivada da exposição à luz solar.⁴⁴

Inicialmente inativas, as formas D₂ e D₃, tornam-se biologicamente ativas por meio da hidroxilação enzimática. Após a síntese endógena ou absorção intestinal, que ocorre predominantemente no jejuno e duodeno,⁴⁵ a vitamina D é incorporada aos quilomícrons. Em seguida, ela se liga à proteína de ligação da vitamina D (DBP), que atua como a principal proteína de transporte. O complexo resultante, D₃-DBP, é transportado para o fígado, onde ocorre a 25-hidroxilação por enzimas do citocromo P450 (CYP), incluindo a CYP27B1 (microsomal) e CYP27A1 (mitocondrial). Esse processo leva à formação do principal metabólito circulante, a 25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D, amplamente empregado na avaliação do “status” da vitamina D, uma vez que representa a forma circulante em maior quantidade⁴⁶ (Figura 1).

Posteriormente, a 25(OH)D retorna à circulação e se liga novamente à DBP, sendo transportada para os rins para a segunda etapa de ativação. Nos rins, a 25(OH)D e a DBP são filtradas no glomérulo e captadas nas células tubulares proximais (PTC) por meio do receptor endocítico megalina. Dentro das PTC, a CYP27B1 realiza uma hidroxilação adicional da vitamina D, transformando-a em 1 α ,25(OH)₂D₃, a forma biologicamente ativa da vitamina D, também conhecida como 1,25(OH)₂D₃.⁴⁷ Este processo é estritamente regulado pelas concentrações de cálcio e fosfato, paratormônio e fator de crescimento de fibroblastos. Após a entrada da 1,25(OH)₂D₃ na célula e a interação com o receptor de vitamina D (VDR), é desencadeada uma resposta biológica, que induz, simultaneamente, a 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase (CYP24A1). Esta enzima realiza a hidroxilação da 1,25(OH)₂D₃ nos carbonos 24 e 23, seguida de oxidação, resultando na formação de um metabólito de ácido carboxílico biologicamente inativo e solúvel em água, eliminado na bile.⁴⁸

A síntese de 1,25(OH)₂D₃ por ação da 1- α -hidroxilase (CYP27B1) não se restringe aos tecidos renais, estendendo-se também a outros locais, como macrófagos intestinais e células do sistema imunológico. A indução da CYP27B1 em células do sistema imunológico é condicionada à ativação do receptor Toll-like (TLR) ou à exposição a citocinas em macrófagos.^{42,49} Além da sua expressão nas células epiteliais intestinais (IECs), pele, glândulas paratireoides, adipócitos, intestino delgado e cólon,⁵⁰ a maioria das células do sistema imunológico, incluindo células T e B, células dendríticas, macrófagos e monócitos, também expressam o VDR. Este receptor responde à presença da vitamina D, resultando em modulações ajustadas na sinalização celular, ativação de vias e produção de moléculas.⁵¹ Em linfócitos, a vitamina D tem a capacidade de inibir IL-6, um fator crítico na estimulação do subconjunto de células Th17, que desempenham papel fundamental nas reações autoimunes.⁵²

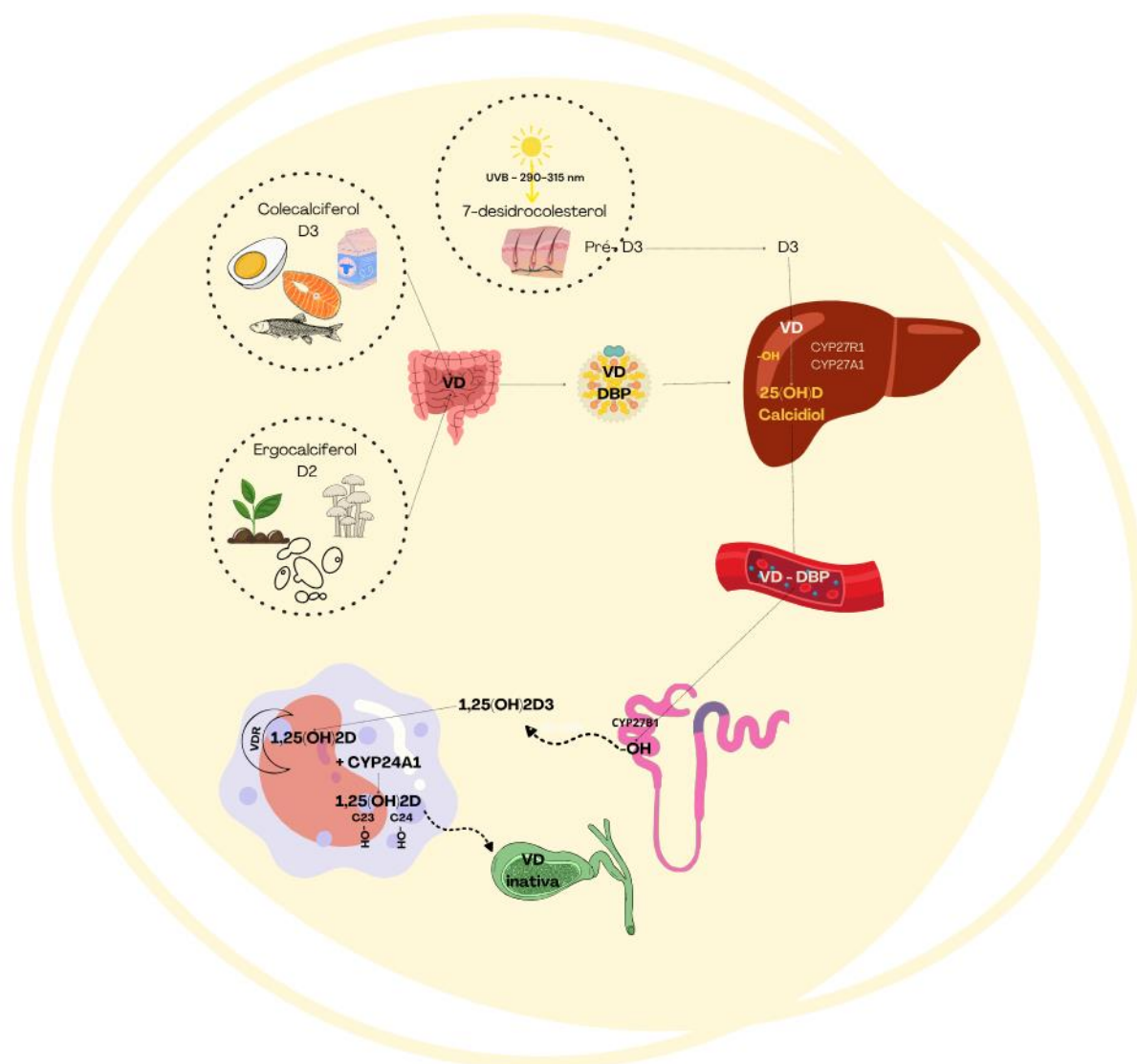


Figura 1. Metabolismo da vitamina D

Fonte: A autora

O VDR, é um fator de transcrição nuclear composto por dois domínios, o domínio de ligação ao DNA (DBD) e o domínio de ligação ao ligante (LBD), que desempenha papel fundamental na regulação genômica.⁵³ Após a ligação do VDR à $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, forma-se um heterodímero com o receptor do ácido retinóico (RXR), ocorrendo no domínio LBD, para ativar o VDR. Esse complexo, VDR-LBD, liga-se ao elemento de resposta à vitamina D (VDRE) nas regiões promotoras dos genes-alvo, atuando como um regulador de transcrição nuclear.

O VDR desempenha papel essencial na promoção da saúde celular ao regular a autofagia, um processo fundamental para a manutenção da saúde celular e a proteção contra a apoptose. Durante a fome celular, a autofagia é ativada para decompor organelas e componentes celulares, liberando os nutrientes necessários. A proteína ATG16L1 medeia a formação do autofagossomo e é regulada diretamente pelo VDR a nível transcricional. É importante observar que a perda da expressão de ATG16L1 ou VDR pode prejudicar a autofagia, resultando em disfunção celular, associada à disbiose intestinal e doenças inflamatórias, incluindo DII.⁵⁴ Nesse sentido, esse receptor é o modus operandi pelo qual a vitamina D exerce seus diversos efeitos na fisiologia, desde um papel central na homeostase do cálcio e dos minerais até efeitos não clássicos na divisão celular, pleiotropia tecidual, fibrose e modulação imunológica.⁵⁵

A expressão e atividade do VDR nas células do sistema imunológico promovem fenótipos tolerogênicos e anti-inflamatórios. A exposição de células T pró-inflamatórias do tipo Th₂, de pacientes com RCU, a um agonista VDR, aumenta a expressão desse receptor nessas células, além de convertê-las em células T reguladoras tolerogênicas (Tregs).⁵⁶ O complexo vitamina D/VDR está envolvido na sinalização do receptor de antígeno das células T, na ativação das células T e na regulação da resposta imune. Paralelamente, as células dendríticas expressam constitutivamente o VDR, e a ligação do VDR a 1,25(OH)₂D₃ resulta na inibição da resposta inflamatória, induzindo a produção de IL-10 e suprimindo a produção de IL-12. Vários polimorfismos genéticos do gene VDR ou genes associados à vitamina D foram estudados quanto aos seus efeitos nas DII, sugerindo que contribuem para a variação das concentrações séricas de 25(OH)D₃ nesses pacientes. A localização do VDR no cromossomo 12, associada à suscetibilidade às DII e à ativação relativamente fraca do VDR nesses pacientes, tornam as variantes elementos cruciais que afetam o “status” da vitamina D.⁴⁹

A 25(OH)D, forma circulante predominante da vitamina D, possui meia-vida de aproximadamente 2 a 3 semanas, mais prolongada em comparação com a 1,25(OH)₂D₃.⁵⁷ A concentração sérica total da 25(OH)D é reconhecida como o biomarcador mais eficaz para avaliar o “status” da vitamina D, devido ao baixo custo do teste, maior estabilidade do analito e uma correlação significativa com a concentração da forma biologicamente ativa no organismo.⁵⁸ A concentração de 25(OH)D deve ser relatada em nanomol por litro (nmol/L). No entanto, nos Estados Unidos, é comum o uso da unidade nanogramas por mililitro (ng/mL).⁵⁹

Ainda não há consenso quanto aos pontos de corte para a classificação da vitamina D como adequada ou não adequada. O Instituto de Medicina dos EUA (IOM) propôs uma concentração mínima de 20 ng/mL (50 nmol/L),⁶⁰ enquanto a *Endocrine Society* (ES/EUA) considera valores ≤ 20 ng/mL (≤ 50 nmol/L) como deficientes, entre >20 e < 30 ng/mL (> 50 e < 75 nmol/L) como insuficientes e ≥ 30 ng/mL (≥ 75 nmol/L) como suficientes (Holick et al., 2011).⁶¹ Por outro lado, o Comitê Consultivo Científico sobre Nutrição (*Scientific Advisory Committee on Nutrition*, 2016/SACN), do Reino Unido, considera uma concentração sérica de vitamina D inferior a 25 nmol/L como deficiência, estando associada a maior propensão ao desenvolvimento de problemas musculoesqueléticos. No entanto, há relatos de que as concentrações na faixa de 30 a 50 ng/mL (75 a 125 nmol/L) ou 40 a 60 ng/mL (100 a 150 nmol/L), em vez de 20 ng/mL (50 nmol/L), como a concentração mínima necessária para o bem-estar humano.⁶²

Tanto a Sociedade de Endocrinologia/Estados Unidos (*Endocrine Society*/EUA)⁶¹ quanto a Sociedade Nacional de Osteoporose (*National Osteoporosis Society*)⁶³ recomendam a triagem para deficiência de vitamina D em pessoas com risco, incluindo aqueles com DII ou distúrbios de má absorção. O tratamento para deficiência é recomendado quando as concentrações estão abaixo de 50 nmol/L. No entanto, é relevante observar que as atuais orientações do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) e do Colégio Americano de Gastroenterologia (*American College of Gastroenterology*/ACG)²⁴ para o tratamento de pacientes com DC e RCU não abordam, especificamente, a deficiência de vitamina D nesses pacientes.

Contudo, a verdadeira deficiência de vitamina D deve considerar a sua biodisponibilidade e, portanto, a sua ligação à proteína de ligação da vitamina D (VDBP). Essa proteína é a principal transportadora de vitamina D, ligando-se de 85 a 90% da 25(OH)D e da 1,25(OH)₂D₃ circulantes, a 25(OH)D restante, não ligada, é considerada biodisponível (livre ou ligada à albumina). (Brown et al. 2012). Cerca de 10 a 15% da 25(OH)D total está ligada à albumina, enquanto a 25(OH)D livre representa apenas 1% da vitamina D circulante total.⁶⁴

Os benefícios para a saúde associados à vitamina D são pleiotrópicos e incluem a promoção da saúde óssea, a modulação do sistema imunológico (inato e adaptativo), a proteção antimicrobiana e a integridade da mucosa.^{46,65} É amplamente reconhecido que a vitamina D controla a homeostase do trato gastrointestinal, regulando as células epiteliais, imunes inatas e adaptativas.⁶⁶

Pacientes com DII possuem maior probabilidade de desenvolverem deficiência de vitamina D. Essa deficiência pode desempenhar um papel determinante não apenas na progressão, mas também

com um dos fatores de risco para o surgimento dessas doenças.⁶⁷ A correlação negativa entre as concentrações séricas dessa vitamina e a atividade da doença é particularmente observada em pacientes com DC devido à má absorção associada. Pacientes com RCU também apresentam elevado risco de hipovitaminose D, especialmente devido a terapias farmacológicas que podem comprometer a absorção. Além disso, hábitos alimentares inadequados e o estilo de vida sedentário podem influenciar o Índice de Massa Corporal (IMC) e a composição corporal, afetando, por conseguinte, as concentrações séricas de vitamina D nesses pacientes.⁶⁸ Baixas concentrações séricas de vitamina D podem aumentar o risco de recidiva clínica da RCU devido à redução nas propriedades imunoprotetoras e anti-inflamatórias desse micronutriente,⁶⁹ bem como ao aumento de hospitalizações e intervenções cirúrgicas.⁶⁵

A etiologia exata da deficiência de vitamina D nesses pacientes permanece parcialmente compreendida. Dado que poucos alimentos são naturalmente ricos em vitamina D, a deficiência provavelmente resulta da combinação da ingestão reduzida dessas fontes alimentares, da baixa exposição à luz solar, da atividade física insuficiente, a restrições e aversões alimentares, e ao comprometimento da absorção de vitaminas lipossolúveis.^{70,71} Nesse contexto, uma meta-análise inferiu que a suplementação de vitamina D pode diminuir o risco de recidiva clínica em pacientes com DII, especialmente naqueles com DC.⁷²

A deficiência de vitamina D em pacientes com DII destaca a importância do monitoramento contínuo, uma vez que pode ser necessário a suplementação dessa vitamina, especialmente para indivíduos com alterações nos parâmetros de composição corporal, como IMC e ângulo de fase, capazes de prever as concentrações dessa vitamina.⁶⁸ Conforme as diretrizes da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism/ESPEN*), recomenda-se monitorar as concentrações séricas de 25(OH)D em pacientes com DII que apresentam doença ativa, em tratamento com corticosteroides ou com suspeita de hipovitaminose D. Em caso de necessidade, a suplementação de cálcio/vitamina D é aconselhada para prevenir a baixa densidade mineral óssea, visto que esses pacientes possuem maior probabilidade de desenvolver osteopenia e osteoporose, juntamente com suas complicações associadas.⁷³

A interpretação cuidadosa dos valores de corte para as concentrações séricas de 25(OH)D3 deve ser realizada, uma vez que múltiplos fatores influenciam essas concentrações. Além disso, conceitos específicos, como a Necessidade Média Estimada (EAR) e a Ingestão Dietética Recomendada (RDA), devem ser considerados nesse contexto.⁴⁷ Recomenda-se uma ingestão diária de 600 unidades internacionais (UI) (15ug/dia) para pessoas com menos de 70 anos e 800 UI (20 ug/dia) para aqueles com 70 anos ou mais. Vale destacar que ingestão diária de 10.000 UI por períodos de até 5 meses, não foi associada à toxicidade.⁷⁴

3.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NAS DII

25

A avaliação da atividade e o monitoramento da eficácia do tratamento nas DII, envolvem a utilização de diversos marcadores, a exemplo das proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), reconhecidos como indicadores de inflamação sistêmica.⁷⁵ Além disso, a concentração de hemoglobina (Hb) e a contagem de plaquetas também são frequentemente empregados.⁷⁶ Estudo destaca o papel potencial da amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (*Red Cell Distribution Width /RDW*) como marcador inflamatório adicional nas DII.⁷⁷

A PCR, sintetizada no fígado em resposta à interleucina-6 (IL-6), reconhece lisolecitinas microbianas e do hospedeiro para ativar o sistema complemento. Embora a IL-6 também possa ser avaliada em ambientes clínicos, a PCR está amplamente disponível e tem sido mais pesquisada.⁷⁸ Por ser um biomarcador inespecífico, a PCR pode aumentar em diversas condições clínicas além das DII, como nas infecções sistêmicas e inflamação extraintestinal.⁷⁹ A PCR consiste de cinco monômeros idênticos não ligados covalentemente, possui meia-vida relativamente curta de cerca de

19 horas. Em condições normais, as concentrações séricas são baixas, menores que 1 mg/L, porém, aumenta rapidamente, cerca de 1.000 vezes, durante a inflamação aguda.⁸⁰ Embora as concentrações de PCR se correlacionem com a atividade clínica da DC e estejam mais elevadas nesses pacientes do que aquelas encontradas na RCU, ela não é capaz de distinguir entre esses dois fenótipos das DII.⁸¹

Em geral, concentrações elevadas de PCR estão associadas à inflamação transmural na DC e à atividade endoscópica da RCU extensa ou do lado esquerdo. Além disso, o aumento dessa proteína de fase aguda de também pode prever recidivas e falhas terapêuticas nessas doenças, embora sua acurácia seja limitada na proctite ulcerativa e na previsão da recorrência pós-operatória na DC. A PCR também se mostrou preditiva da perda de resposta em pacientes em remissão clínica com tratamento com infliximabe.⁸² Nessa perspectiva, essa proteína é um importante biomarcador sérico de monitoramento e pode ser adequadamente avaliada durante a fase ativa das DII. A PCR também pode ser apropriada para avaliar a atividade da doença e a eficácia da terapia por meio de medições repetidas na prática clínica.⁸³

A velocidade de hemossedimentação (VHS) é um dos indicadores de inflamação mais amplamente utilizado desde a década de 1920. Esse marcador indica a quantidade de sobrenadante formado pela sedimentação dos componentes das células sanguíneas e é influenciado pelas altas concentrações de globulina, fibrinogênio e complemento que aumentam a VHS.⁸⁴ Durante uma reação inflamatória, a velocidade de sedimentação é afetada pelo aumento das concentrações de fibrinogênio, a principal proteína da coagulação, e alfa globulinas. O teste mede principalmente a viscosidade do plasma avaliando a tendência dos glóbulos vermelhos se agregarem e “sedimentarem” por meio do plasma de viscosidade variável. A inespecificidade do VSH significa que o teste tem maior probabilidade de ser falsamente positivo (elevado na ausência de inflamação) do que um teste de PCR. Além disso, a resposta lenta do VSH à reação de fase aguda leva a falsos negativos no início de um processo inflamatório.⁸⁵

Tanto a PCR quanto a VHS geralmente estão aumentadas em condições inflamatórias agudas. No entanto, os padrões de resposta são diferentes para cada teste. A PCR aumenta poucas horas após o início de uma infecção ou condição inflamatória e retorna ao normal dentro de três a sete dias se o processo agudo for resolvido. O VHS, por outro lado, aumenta de forma mais lenta e permanece elevada por um longo período de tempo.⁸⁶ A detecção da remissão endoscópica, avaliada por meio de índices endoscópicos, revelou uma associação significativa com PCR e ao VHS. A PCR demonstrou uma faixa de sensibilidade de 50,5 a 53,3%, com uma faixa de especificidade de 85,1 a 87,2%, enquanto o VHS demonstrou uma faixa de sensibilidade de 68,7 a 71,3% e uma faixa de especificidade de 63,4 a 66,4%.⁸⁷

O RDW (*Red Cell Distribution Width*) é um índice usado para avaliar a variabilidade de tamanho e heterogeneidade (anisocitose) dos eritrócitos. Embora seja tradicionalmente utilizado na investigação da causa da anemia, seu potencial como um indicador de atividade e gravidade em diversas doenças tem sido investigado.⁸⁸ Foi demonstrada associação significativa entre as concentrações aumentadas de RDW e atividade clínica das DII, tanto na DC quanto na RCU.^{26 89} Dessa forma, o RDW pode ser considerado um marcador promissor para avaliação da atividade da doença, bem como na determinação da gravidade da recidiva.

A relação entre as concentrações do RDW, PCR e VHS indicam uma forte associação, independente de outros fatores como idade, sexo, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina e ferritina. À medida que os quartis de RDW aumentam, observa-se um aumento significativo e gradual tanto na VHS quanto na PCR, com uma proporção maior de pacientes com concentrações elevadas desses marcadores nos quartis mais altos de RDW. É importante destacar que a associação entre esses marcadores se manteve mesmo após a exclusão de pacientes com anemia, sugerindo que a relação não é completamente explicada pela presença de anemia ou alterações no metabolismo do ferro.⁹⁰

O estresse oxidativo também é determinante das porcentagens de RDW em diversas doenças, uma vez que influencia a sobrevivência dos eritrócitos, produzindo um grau mais elevado de anisocitose devido ao aumento da taxa de eritrócitos prematuros circulantes.⁹¹ Nesse contexto, a

mensuração da anisocitose atua, portanto, como uma ferramenta adicional para decidir se um determinado paciente pode ou não necessitar de um monitoramento clínico mais preciso, de medidas preventivas personalizadas e/ou de um manejo mais direcionado.⁹²

3.5 DII E MARCADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre o sistema pró-oxidante e antioxidante, podendo resultar em danos celulares. Este desequilíbrio pode ocorrer devido à baixa atividade antioxidante ou pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e/ou espécies reativas de nitrogênio (ERNs). Um dos principais obstáculos para a compreensão do papel destas espécies é a falta de métodos adequados para detectar EROs/ERNs *in vivo*, principalmente devido ao seu tempo de vida muito curto e à presença de componentes antioxidantes nas células. Os radicais são gerados continuamente como resultado do uso de O₂ como aceptor terminal de elétrons nas cadeias de transporte de elétrons mitocondriais e na citocromo P450.^{93,94}

Embora a inflamação e o estresse oxidativo sejam mantidos sob controle durante o estado de homeostase, observa-se um aumento considerável e frequentemente exacerbado nos indivíduos gravemente doentes. As EROs e ERNs estimulam a liberação de citocinas com atividade inflamatória, ativam cascatas inflamatórias e aumentam a expressão de moléculas de adesão, resultando no recrutamento e acúmulo de granulócitos, contribuindo para um ciclo amplificador, onde o aumento de EROs agrava ainda mais a resposta inflamatória, levando a danos e disfunções orgânicas.⁹⁴

As EROs aumentam em resposta à diversos estímulos, incluindo radiação UV, tabagismo, consumo de álcool, anti-inflamatórios não esteroides, infecções, lesão de isquemia-reperfusão e múltiplas respostas inflamatórias. O trato gastrointestinal é uma fonte crucial dessas espécies reativas. Embora o epitélio intestinal tenha uma barreira protetora, algumas substâncias e patógenos podem desencadear respostas inflamatórias, resultando na secreção de mediadores inflamatórios por células epiteliais intestinais, neutrófilos polimorfonucleares e macrófagos, que podem promover o desenvolvimento de estresse oxidativo.^{93,95}

O estresse oxidativo desempenha um papel vital na inflamação sistêmica⁹⁵ e tem sido implicado na exacerbação das DII. As EROs regulam genes relacionados às respostas imunes, intensificando a inflamação mucosa. A liberação de EROs e outros marcadores inflamatórios na mucosa inflamada resulta em danos celulares e moleculares, intensificando o dano tecidual. Além disso, o estresse oxidativo emerge como um gatilho significativo para a transformação neoplásica em pacientes com DII.^{21,31}

O estresse oxidativo pode induzir não apenas danos moleculares, mas também perturbações de processos regulatórios, uma vez que esses produtos oxidados podem interagir com receptores de reconhecimento de padrões de danos moleculares e modular a ativação de fatores de transcrição e a expressão de genes. Como consequência, processos de morte celular como necrose, apoptose ou piroptose, que possuem características dos dois anteriores, podem ocorrer na tentativa de compensar os danos causados.⁹⁶

O sistema de defesa antioxidante é constituído por componentes endógenos e exógenos. Enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), e glutathione redutase (GR), enzima necessária para o bom funcionamento da GPx, compõem a defesa enzimática primária endógena. A principal função dessas enzimas é prevenir a formação e neutralização de radicais livres. Esse sistema inclui também proteínas quelantes de metais de transição, como transferrina, ceruloplasmina e albumina, responsáveis por sequestrar ferro e cobre livres, impedindo-os de participarem da reação de Fenton. A segunda linha de defesa é composta pela glutathione (GSHNP), coenzima da GPx, glutathione S-transferases (GST) e glioxalases, proteínas (ferritina, transferrina, ceruloplasmina, albumina), ácido úrico, melatonina e vitamina D. A terceira e quarta linhas de defesa concentram-se na reparação dos danos oxidativos que ocorrem nas moléculas biológicas.^{43,97}

No sistema de defesa antioxidante não enzimático, a GSH desempenha função crucial como o tiol citosólico mais abundante. Essa molécula antioxidante protege as células dos radicais livres e dos danos pró-oxidantes. A manutenção da capacidade redutora da GSH requer a participação da glutatona redutase (GR) e tioredoxina redutase (TR), além do cofator Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo Fosfato Trifosfopiridina (NADPH).⁹⁸ GSH é sintetizada a partir de L -cisteína, glicina e glutamato pela ação enzimática da glutamato-cisteína ligase e glutatona sintetase. Baixas concentrações dessa molécula podem ocorrer devido à não disponibilidade da L -cisteína nos alimentos consumidos, ou como resultado do consumo de uma dieta rica em energia, capaz de aumentar as EROs e o estresse oxidativo. A depleção de GSH aumenta o estresse oxidativo e a extensa carbonilação de proteínas e modifica enzimas e proteínas endógenas, resultando em função celular prejudicada.⁴⁸ Entretanto, apesar da ação positiva da GSH como protetor contra EROs e ERNn, os estudos ainda não são consistentes na questão das suas concentrações em pacientes com DII em referência a pessoas saudáveis.⁹⁷

Outra enzima antioxidante em destaque é a superóxido dismutase (SOD), que atua como um mecanismo de defesa primário contra espécies reativas, contribuindo para a redução do estresse oxidativo e, conseqüentemente, minimizando o risco de lesões celulares e histológicas.⁹⁵ Existem duas isoformas principais da SOD: a SOD1, um dímero de Cu, Zn-SOD que está presente principalmente no citoplasma, e a SOD3, um tetrâmero de Cu, Zn-SOD que é predominantemente encontrado na matriz extracelular. A expressão e atividade adequadas de ambas as isoformas são essenciais para uma proteção eficaz contra o estresse oxidativo.⁹⁹ Eles convertem o radical $O_2^{\bullet-}$ em H_2O_2 , que é subsequentemente neutralizado em oxigênio e água pela catalase ou glutatona peroxidase, ou em ácido hipocloroso (HOCl) pela mieloperoxidase.¹⁰⁰

A peroxidação lipídica exacerbada resulta em estresse celular e danos às células, tecidos e órgãos. Entre os produtos secundários mais populares, formados por meio da degradação espontânea de peróxidos lipídicos, estão os aldeídos reativos, o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxi-2-nonenal (HNE).⁹⁵ O MDA é um marcador altamente eficaz para a DC, caracterizado por uma precisão de 91% na distinção entre pacientes com DC e controles. Em relação ao MDA como marcador ativo de DC, observou-se uma precisão de 87%, com especificidade e sensibilidade satisfatórias, juntamente com uma alta razão de verossimilhança positiva.¹⁰¹ Entre os marcadores secundários de peroxidação lipídica, o MDA foi de fato estudado com mais frequência. Em uma revisão sistemática, quatro estudos relataram redução e 17 observaram o acúmulo desse marcador, seja em tecido, eritrócitos, saliva ou soro / plasma.⁹⁷ Sabe-se que a SOD e o MDA desempenham um papel crucial no equilíbrio da oxidação e na função antioxidante do corpo, e a atividade da SOD pode refletir diretamente a capacidade de eliminação de radicais livres do organismo.¹⁰²

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima amplamente expressa pelos neutrófilos, reconhecida por sua potencial citotoxicidade em células vivas. Quando associada ao H_2O_2 , a MPO forma um sistema antimicrobiano altamente eficaz, com propriedades bactericidas e fungicidas, que contribuem para a eliminação de patógenos nos fagossomos teciduais. Essa proteína é armazenada nos grânulos azurófilos ou primários e é liberada nos fagossomos, onde catalisa a conversão de H_2O_2 em HOCl.^{103,104}

As células polimorfonucleares são rapidamente mobilizadas para locais de infecção, migram através dos tecidos por meio de quimiotaxia e exercem suas defesas antimicrobianas, mediadas por EROs, por meio de fagocitose e liberação de antimicrobianos solúveis e proteicos, incluindo MPO. Os neutrófilos e, em menor extensão, células mononucleares, geram quantidades prejudiciais de EROs como parte da sua função fagocítica através da via de halogenação da MPO, que é capaz de gerar espécies de EROs. A MPO, na presença de H_2O_2 e íons cloro livres (Cl^-), passa por um ciclo de halogenação, produzindo o oxidante de dois elétrons, o ácido hipocloroso (HOCl), um potente agente bactericida. No entanto, a exposição intestinal crônica ao MPO/HOCl, devido à inflamação persistente, pode causar lesão tecidual secundária e, conseqüentemente, morte celular.¹⁰⁵

A capacidade da MPO de danificar moléculas e tecidos celulares pode ser aumentada em locais com foco inflamatório devido à sua liberação excessiva pelos neutrófilos e pelo desequilíbrio entre proteases e antiproteínases. Ainda não está claro se a MPO contribui para os mecanismos básicos de indução da doença ou seu aumento nos tecidos afetados resulta do recrutamento de neutrófilos para locais inflamados. Desta forma, a MPO pode desempenhar papéis tanto protetores quanto prejudiciais na homeostase tecidual.¹⁰³ Atividade mais elevada da MPO no plasma e nos tecidos foram detectados em muitos distúrbios inflamatórios, onde sua presença ou de seus derivados oxidativos foram associados a funções pró-inflamatórias ou protetoras.¹⁰⁵ As concentrações de MPO aumentaram consideravelmente em pacientes com RCU em comparação com 74 controles saudáveis.¹⁰⁶ Outro estudo envolvendo 33 pacientes com RCU e 32 com DC indicou uma forte relação entre MPO e extensão endoscópica ou grau histológico.¹⁰⁷

O óxido nítrico (NO) desempenha duplo papel no organismo, atuando tanto como antioxidante quanto como participante na produção de EROs.¹⁰⁸ Os ânions inorgânicos, nitrato e nitrito, são formados endogenamente pela oxidação do NO pela enzima óxido nítrico sintase (NOS), além de serem encontrados em grandes quantidades na dieta, contribuindo para o estoque corporal desses ânions. O teor plasmático de nitrato ou a soma de nitrato e nitrito são frequentemente utilizados como índices da atividade da NOS.¹⁰⁹ No ambiente extracelular, o NO reage com água e oxigênio para formar ânions nitrito (NO_2^-) e nitrato (NO_3^-). Uma importante via de degradação do óxido nítrico ocorre através da reação com o ânion superóxido, resultando na formação de peroxinitrito (ONOO^-), uma espécie mais reativa. O peroxinitrito pode formar nitrotirosina, um marcador característico do estresse nitrosativo, por meio da reação com proteínas. Além disso, o NO e o NO_3^- formados podem se acumular nas células, resultando na síntese de espécies reativas, como $\cdot\text{NO}_2$, N_2O_3 ou NO.¹¹⁰

Nitrito e nitrato têm sido amplamente usados como marcadores de inflamação, principalmente devido à sua facilidade de determinação usando ensaios diversificados, como a reação de Griess, que mensura as concentrações combinadas de ambos os ânions (NO_x) em fluidos corporais.¹¹¹

As concentrações plasmáticas de nitrito e nitrato se correlacionam com a atividade clínica das DII, especialmente na fase aguda e no início da resposta inflamatória. No entanto, durante a fase de recuperação, ambos os ânions plasmáticos aumentam novamente para concentrações elevadas quatro dias após a retirada do estímulo inflamatório, mesmo quando a atividade da doença continua diminuindo.¹¹²

O nitrato é comumente encontrado em vegetais e é particularmente rico em folhas verdes e na beterraba vermelha, e os hábitos alimentares têm, portanto, um impacto crucial nos níveis circulantes destes ânions. A quantidade diária total de nitrato gerada a partir do NO derivado de NOS em humanos saudáveis já é excedida por uma ingestão moderadamente elevada de vegetais (aproximadamente 200 g de verduras por dia).¹⁰⁹

3.6 VITAMINA D, INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO

A vitamina D exerce efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios, antioxidantes e antifibróticos, estando envolvida em múltiplas vias regulatórias que previnem e/ou melhoram danos teciduais inflamatórios e imunomediados.⁴⁹ Essa vitamina está relacionada à regulação positiva de células T reguladoras, IL-4, IL-10, fator transformador de crescimento- β e aumento da expressão de proteínas relacionadas à adesão, proliferação e migração celular. Por outro lado, está associada à regulação negativa da expressão do fator de necrose tumoral (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , IL-6, IL-12, gene ATG16L1 e lisozima pelas células de Paneth. Por meio desse processo, os agonistas do VDR atenuam seletivamente as respostas inflamatórias excessivas induzidas por Th1 e suprimem a polarização células Th0 pós-naïve em direção a um fenótipo pró-inflamatório.⁴⁹ Esse micronutriente também reduz a translocação bacteriana para tecidos extra intestinais, inibe infiltrados de células inflamatórias e reduz tumores colorretais, como demonstrando em modelos experimentais. O seu

receptor, VDR, expresso no timo e nas células T periféricas, também está associado à liberação de citocinas com atividade anti-inflamatória, a exemplo da interleucina (IL)-2 e IL-10.¹¹³

A vitamina D e seu metabólito podem inibir a atividade do fator de transcrição nuclear κ B, aumentando a expressão de I κ B e reduzindo a fosforilação de I κ B- α . Dessa forma, ela atua na inibição da produção de fatores pró-inflamatórios, por meio da redução da geração de radicais livres e citocinas inflamatórias, principalmente pela desativação das vias dependentes de NF- κ B, mostrando seus efeitos favoráveis na redução do estresse oxidativo.⁴²

Nesse sentido, a vitamina D, em particular, é conhecida por ter a capacidade de reduzir o stress oxidativo por meio da regulação positiva da GSH celular e da SOD, bem como pela manutenção adequada da função mitocondrial. Diversas meta-análises e estudos clínicos com diferentes grupos demonstraram o importante papel da vitamina D no manejo do estresse oxidativo.^{114,115} A hipovitaminose D pode causar uma diminuição nas concentrações intracelulares de GSH, mediada pela enzima gama-glutamil-transpeptidase e uma capacidade limitada de reduzir os níveis de radicais livres.¹¹⁵ Baixas concentrações de vitamina D estão associadas ao estado de estresse oxidativo em pacientes com doença de Bechet, conforme detectado pelo aumento de MDA e NO, bem como diminuição de GSH, atividade de SOD, atividade de catalase e capacidade antioxidante total.¹¹⁶

A adequação no estado de GSH celular é benéfica e necessária para a biodisponibilidade e eficácia da vitamina D consumida. Estudos em humanos relatam correlação significativa entre as concentrações de 25(OH)D e de GSH no sangue de pessoas saudáveis, pacientes diabéticos e em afro-americanos. A GSH regula positivamente os genes do metabolismo da vitamina D, necessários para o transporte eficiente e hidroxilação do colecalciferol em 25(OH)D e a biossíntese e as ações metabólicas de 1,25(OH)₂D₃ no nível celular em tecidos alvo. Concentrações mais baixas de GSH estão ligados à deficiência/inadequação de 25(OH)D. A otimização do GSH é necessária para o sucesso dos suplementos de vitamina D consumidos pelo público.⁴⁸

Uma meta-análise, contendo dezessete ensaios clínicos randomizados, envolvendo a suplementação oral de vitamina D, mostrou efeitos benéficos para o organismo, com diminuição significativamente das concentrações circulantes de MDA, bem como melhorando significativamente os sistemas de defesa antioxidante (TAC e GSH) em comparação com o placebo, embora nenhum efeito tenha sido encontrado para o óxido nítrico sérico. Adicionalmente, os autores mostraram que a ingestão de vitamina D foi capaz de aumentar significativamente a concentração de GSH, quando administrada por menos de dez semanas, mas não por tempo mais longo.⁴²

3.7 COMPOSIÇÃO CORPORAL

Nas últimas décadas, a prevalência de sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) e a obesidade (IMC > 30 kg/m²) aumentou não apenas na população em geral, mas também entre os pacientes com DII.¹¹⁷ Historicamente, a subnutrição e a caquexia tiveram maior atenção, particularmente em pacientes com DC ativa, com ingestão oral reduzida, frequentemente associada a mal-estar, e absorção prejudicada de nutrientes, especialmente na doença com acometimento ileal. No entanto, o excesso de peso emergiu como um fator preditivo de resultados clínicos desfavoráveis, particularmente em países com crescente prevalência de obesidade, onde pessoas com DII também apresentam aumento das taxas de excesso de peso e obesidade, alinhando-se às tendências globais.¹¹⁸

A prevalência geral de obesidade entre pessoas com DII é bastante diversificada e parece ser semelhante àquela encontrada em pessoas saudáveis. Aproximadamente 15 a 40% dos adultos diagnosticados com DC e RCU são obesos (IMC $\geq$ 30 kg/m²); outros 20 a 40% estão acima do peso.¹¹⁹ O tecido adiposo, subcutâneo e visceral, é considerado um órgão biologicamente ativo, pois secreta substâncias que promovem um estado de inflamação crônica e de baixo grau,¹²⁰ sendo tão prejudicial quanto a desnutrição para pessoas com DC.¹²¹

Pessoas com DC e obesas têm três vezes mais probabilidade de apresentarem recidivas do que pessoas com peso corporal normal, devido a alteração da absorção intestinal de medicamentos e ao

aumento da inflamação nesses pacientes⁷. Além disso, a obesidade está associada à diminuição das taxas de remissão clínica e ao aumento do risco de evolução complicada da doença na DC durante um período de acompanhamento de seis anos, embora não haja impactos na progressão da doença e no índice de falha do tratamento, tanto na DC quanto RCU.¹²²

A obesidade e mais especificamente, a adiposidade visceral, afeta os resultados relacionados às DII no que diz respeito à patogênese, manifestações extra intestinais, resposta ao tratamento clínico e cirúrgico, tempo de internação hospitalar, custos relacionados com cuidados de saúde e qualidade de vida.¹²³

Outro aspecto relevante nas DII é o fenômeno da obesidade sarcopênica, caracterizada por um IMC aparentemente adequado devido ao aumento da gordura corporal e à diminuição da massa muscular que se relaciona com maior taxa de reinternações durante as recidivas. Neste contexto, a utilidade diagnóstica do IMC nessas doenças pode ser limitada, devendo a avaliação do estado nutricional ser obtida por meio de métodos mais detalhados, a exemplo da análise por bioimpedância (BIA), método simples, não invasivo e seguro para avaliar a composição corporal. Além da gordura corporal, até 60% das pessoas com DII também apresentam diminuição da massa muscular quando comparados com indivíduos saudáveis.^{124,125} É importante destacar que a adiposidade visceral em pacientes com DC é um marcador mais confiável de obesidade associada ao risco de complicações associadas à DII do que o IMC.¹¹⁹ Outros métodos que podem determinar o grau de obesidade (tecido adiposo) incluem a avaliação da circunferência da cintura, da relação cintura-quadril e da gordura visceral mensurada por tomografia computadorizada.¹²⁶

Enquanto a obesidade é caracterizada por hipertrofia geral do tecido adiposo, acompanhado de inflamação crônica de baixo grau, o acúmulo de gordura na DC é mais localizado e possui características metabólicas específicas. Este tecido adiposo visceral (TAV) tem sido associado à fisiopatologia da DC.¹²⁷

A presença de “gordura rastejante” (*“creeping fat”*) é comum em pessoas com DC. Essa condição é caracterizada pelo envolvimento da gordura mesentérica ao redor da parede intestinal, especialmente em áreas afetadas por inflamação e fibrose. Quando presente, essa gordura pode envolver mais de 50% da circunferência intestinal e resultando na perda do ângulo intestino-mesentérico.¹²⁷ A “gordura rastejante” resulta no agravamento da resposta da mucosa e na exacerbação da lesão através da liberação de moléculas e células pró-inflamatórias no intestino, levando ao agravamento do curso da doença em comparação ao armazenamento esplâncnico ou subcutâneo de gordura. Como resultado, foi proposta a hipótese de que a superexpressão de várias moléculas pró-inflamatórias no curso da DII poderia provocar a inflamação subjacente específica da doença.¹²⁸

A BIA também fornece o ângulo de fase (PhA), um parâmetro bioimpedenciométrico da integridade das membranas celulares e da distribuição de água entre os espaços intra e extracelular, cujo resultado reflete dano e morte celular, sendo considerado um importante preditor de prognósticos negativos.^{68,129}

Quando elevado, o PhA reflete maior celularidade, integridade da membrana celular e função celular. Por outro lado, o PhA reduzido está associado a uma menor integridade e qualidade da massa celular, e está correlacionado à progressão desfavorável da doença e um prognóstico ruim.¹³⁰ Geralmente, o PhA varia entre 5° e 7° em indivíduos saudáveis, podendo atingir até 8,5° em atletas. No entanto, diversos fatores como doenças, inflamação, infecção, entre outros, podem influenciar esses valores. Um pequeno declínio no PhA e o aumento da atividade da doença em pessoas com DII de ambos os sexos, resultaram em níveis inferiores aos de indivíduos saudáveis.¹³¹ Em geral, pessoas com PhA $\leq 5,6^\circ$ apresentaram sobrevida significativamente menor do que aqueles com PhA $> 5,6^\circ$.¹³²

Em pacientes com DII o PhA pode prever a probabilidade de desenvolver deficiência de vitamina D. Uma diminuição de um ponto no ângulo de fase aumenta a probabilidade de hipovitaminose D em 40% em pacientes com DC e 33% em pacientes com RCU, respectivamente.⁶⁸ Em outro estudo, os valores do PhA foram mais amplos ao longo de todo o estudo no grupo com altas doses de vitamina

D, indicando células musculares mais saudáveis. O grupo com dose baixa de vitamina D apresentou valores de ângulo de fase consistentes com pontos de corte de fragilidade em homens mais velhos (<5,7°).¹³³ Nesse contexto, o PhA tem o potencial de ser um biomarcador de inflamação e uma ferramenta para possivelmente identificar pacientes obesos com DII que poderiam se beneficiar da suplementação de vitamina D.¹³⁴

Outros indicadores do estado nutricional, a exemplo do IMC e da massa livre de gordura, apresentaram associação negativa e significativa com a PhA, indicando que os indivíduos com pior estado nutricional apresentaram menores valores de PhA.¹³² O PhA é fortemente recomendado pela Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) como uma medida nutricional prognóstica.¹³⁵

Um estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados podem afetar o IMC e a composição corporal de pessoas com DII, o que por sua vez influencia as concentrações séricas de vitamina D. A associação entre DII e deficiência de vitamina D indica que os indivíduos com essas condições podem se beneficiar de monitoramento contínuo e, quando necessário, suplementação de vitamina D. Esse benefício é especialmente relevante para as pessoas com parâmetros antropométricos (IMC) ou bioimpedanciométricos (ângulo de fase) capazes de prever as concentrações dessa vitamina.⁶⁸

A vitamina D é essencial para a saúde musculoesquelética e o desempenho nos exercícios. Evidências de estudos observacionais e meta-análises de ECRs sugeriram que o “status” deficiente ou inadequado de vitamina D estava associado à função muscular adversa, incluindo fraqueza muscular, marcadores elevados de estresse oxidativo e função mitocondrial reduzida.^{136,137} Há evidências crescentes de que o status da vitamina D pode modular a função musculoesquelética, uma vez que a 1,25(OH)₂D₃ participa de proliferação e diferenciação celular e regulação da síntese de proteínas.¹³⁸

Os marcadores nutricionais avaliados pela BIA foram correlacionados com os marcadores nutricionais séricos, como proteína total, hemoglobina e albumina e, inversamente correlacionados com a atividade da doença. Portanto, sugere-se que a BIA pode ser uma ferramenta útil que pode ajudar os testes nutricionais existentes a monitorar o estado nutricional de pacientes com DII.¹³⁹

3.8 POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA

O índice de inflamação dietética (IID) classifica as dietas como pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias e permite verificar o impacto direto do padrão de uma dieta completa nos marcadores inflamatórios que circulam na corrente sanguínea. Conforme o IID, as dietas “nórdica”, “mediterrânea”, “washoku” e “Jiangnan”, caracterizadas pelo alto consumo de frutas, vegetais, peixes e baixo consumo de gordura animal, exercem ação anti-inflamatória, com baixas concentrações de IL-6 e PCR. Por outro lado, a dieta ocidental, caracterizada pelo alto consumo de cereais refinados e açúcares, sal, carne processada e produtos ricos em gordura, promove a inflamação, resultando no acúmulo excessivo de tecido adiposo visceral, e consequentemente, na liberação de adipocinas pró-inflamatórias.^{140,141}

A combinação de alimentos ricos em compostos com atividade anti-inflamatória poderia exercer efeitos benéficos durante o envelhecimento e em doenças associadas à inflamação, bem como na redução dos efeitos prejudiciais dos alimentos com atividade pró-inflamatória. Portanto, os compostos da dieta com atividade anti-inflamatória poderiam reduzir os processos inflamatórios derivados de doenças e dietas pouco saudáveis, promovendo um envelhecimento saudável.¹⁴⁰

O conhecimento sobre as capacidades pró-inflamatórias e anti-inflamatórias de alimentos isolados está aumentando através de experimentos funcionais. No entanto, ainda há uma compreensão limitada de como os alimentos integrais e os padrões alimentares impactam a microbiota intestinal e o hospedeiro, e se esses impactos são diferentes no intestino saudável e o inflamado. Em contrapartida, poucas intervenções foram baseadas em alimentos; a maioria dos ensaios clínicos

envolve nutrientes isolados. Embora seja mais fácil intervir com suplementação do que com uma mudança na dieta, os estudos não reconhecem as interações dos nutrientes em sua matriz alimentar, o que pode explicar os efeitos contraditórios e limitados observados.¹⁴²

Os vegetais são uma fonte importante de fibras alimentares, vitaminas antioxidantes A, C e E, minerais, oligoelementos e compostos fenólicos. As propriedades anti-inflamatórias dos compostos fenólicos podem ser usadas como uma fonte natural para a prevenção da DII.¹⁴³ As frutas frescas são ricas em fibras e vitamina C. Esses alimentos também contêm ácidos fenólicos, que são absorvidos no intestino e têm potenciais propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.¹⁴⁴ A apigenina é um flavonóide presente naturalmente em vários vegetais e frutas, particularmente nos citrinos, como a toranja. A apigenina possui excelentes atividades antioxidantes e anti-inflamatórias e foi recentemente demonstrado que proporciona alívio na DII.¹⁴⁵

Por outro lado, o aumento no consumo total de carne vermelha de pelo menos meia porção por dia, especialmente carne processada, estava associado a taxas de mortalidade mais elevadas.¹⁴⁷ Essas carnes possuem conteúdo elevadas de enxofre orgânico e aditivos de sulfato, resultando no aumento da produção de sulfeto de hidrogênio microbiano, com efeitos prejudiciais no cólon e na saúde epitelial.¹⁴⁸ Carnes processadas, vermelhas ou brancas, são aquelas preparadas com defumação, salga (adição de sal enriquecido com nitratos e nitritos), cura ou adição de conservantes.¹⁴⁸ Recentemente, um estudo de coorte prospectivo relatou que um padrão alimentar carnívoro composto por aves, carne processada e carne vermelha estava associado a um maior risco de desenvolvimento de RCU.¹⁵⁰

Diversos índices dietéticos foram desenvolvidos com o intuito de fornecer uma avaliação mais abrangente da dieta e possíveis associações entre os hábitos alimentares e o processo saúde-doença. Dentre eles, destaca-se o índice inflamatório da dieta (IID) e o Padrão Alimentar Inflamatório Empírico (EDIP). O primeiro é um índice “*a priori*” (ou seja, desenvolvido com base nas evidências científicas sobre a associação entre fatores dietéticos e inflamação), enquanto o EDIP é um índice “*a posteriori*” baseado em hipóteses (ou seja, seu desenvolvimento é baseado em dados, mas focado na identificação de um padrão alimentar preditivo de marcadores biológicos de inflamação). O IID baseia-se principalmente em nutrientes (ou seja, 35 dos seus 45 componentes são nutrientes) e avalia o potencial inflamatório da dieta como o efeito líquido dos nutrientes anti e pró-inflamatórios em dietas integrais. Em contraste, o EDIP baseia-se exclusivamente em grupos de alimentos e avalia o potencial inflamatório da dieta como o efeito líquido dos alimentos anti e pró-inflamatórios em dietas integrais.⁹

Nesse sentido, um índice para a população brasileira, o Padrão Empírico de Inflamação da Dieta (*Empirical Dietary Inflammatory Pattern/EDIP-SP*) foi desenvolvido por Norde et al. (2020)¹⁵¹ a partir do EDIP-EUA, levando em consideração as características da alimentação dessa população brasileira. Esse índice é usado para estimar o Potencial Inflamatório da Dieta (PID) e é categorizado em três grupos principais: arroz e feijão; frutas e verduras crus e carnes processadas. Cada grupo recebeu uma pontuação específica, sendo -0,27, -0,12 e +0,27, respectivamente. A soma do resultado de cada grupo corresponde ao PID final. Quanto mais negativo o valor final, maior é o potencial anti-inflamatório da dieta.

4. METODOLOGIA

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO E PROTOCOLO EXPERIMENTAL

4.1.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, analítico do tipo transversal, envolvendo 86 indivíduos, 62 com DII (grupos DC e RCU) e 24 controles saudáveis (grupo CTL). Os participantes com DII faziam parte da demanda espontânea do ambulatório de gastroenterologia da Unidade do Sistema Digestivo do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU/UFPI), recrutados entre janeiro de 2022 a fevereiro de 2023. Os indivíduos saudáveis foram recrutados no ambulatório do HU/UFPI, em resposta à divulgação realizada por meio de panfletos, cartazes e mídias sociais. O desenho do estudo foi uma amostragem não probabilística por conveniência, de acordo com os atendimentos realizados na unidade.

4.1.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos no estudo pessoas adultas, de ambos os sexos, com idade entre 18 a 59 anos, não fumantes, não grávidas ou amamentando, sem ingestão de bebidas alcoólicas de forma crônica, sem uso de suplementos vitamínico-mineral. Foram excluídos do estudo os participantes que não responderam de forma satisfatória aos questionários aplicados e aqueles com coleta de material biológico insuficiente. Foram considerados como perdas do estudo os participantes que: não atenderam às ligações telefônicas, não compareceram às coletas de material biológico, à aplicação dos questionários e avaliação nutricional. Na condução deste estudo, não foi implementada estratégia de reposição de perdas para equilibrar o tamanho amostral entre os grupos DII e CTL. Durante o recrutamento inicial, os participantes foram alocados nos grupos com base em critérios como sexo e idade. Na figura 2 está representado o fluxograma de recrutamento dos pacientes com DII e controles saudáveis.

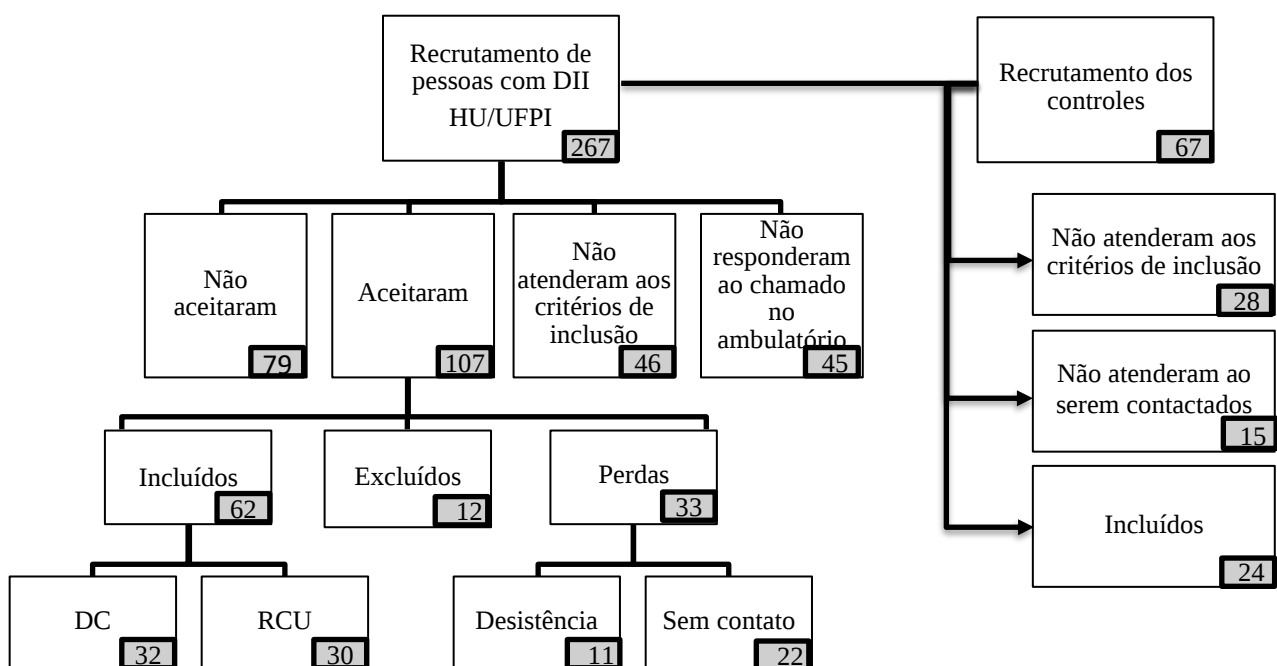


Figura 2. Fluxograma de recrutamento e captação de pessoas com DII e controles.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Os pacientes com DII foram clinicamente caracterizados segundo avaliação clínica, laboratorial, achados endoscópicos e histopatológicos constantes em prontuários médicos do HU/UFPI. Além desses parâmetros, os pacientes também foram caracterizados de acordo com dados epidemiológicos e nutricionais, por meio do Questionário de Dados Clínicos, Epidemiológicos e Nutricionais (APÊNDICE A).

A atividade da doença, presente em prontuário médico, foi avaliada pelo Escore de Mayo, para RCU, de acordo com Schroeder et al. (1987)¹⁵² e Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC), para DC, proposto por Best et al. (1976)¹⁵³, respectivamente (APÊNDICE A). Pontuações IADC < 150 indicaram remissão da DC. Para a RCU, a remissão foi definida por pontuações parciais do escore de Mayo entre 0 e 1.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU/UFPI (parecer nº 5.123.69-ANEXO A). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) após serem informados a respeito da natureza da pesquisa (APÊNDICE B).

4.4 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação da composição corporal foi realizada por bioimpedância elétrica tetrapolar com 8 eletrodos, utilizando o analisador Inbody S10 (TEPREL, Portugal), com capacidade de peso de 10 a 250 Kg e altura de 85 a 220 cm. Todos os participantes foram instruídos e receberam um folheto com procedimentos a serem seguidos para a realização do exame (APÊNDICE C). Antes do exame, verificou-se se os indivíduos estavam com roupas leves e sem adornos de metais como anéis, pulseiras, brincos, colares. Os indivíduos foram posicionados sentados, em uma cadeira não-condutora, com braços e pernas levemente afastados do corpo. Antes da colocação dos eletrodos, a pele foi limpa com álcool 70%. Foram colocados eletrodos de contato, distal e proximal. Nas mãos, os eletrodos foram conectados ao polegar e ao dedo médio. Nos pés, os eletrodos foram posicionados entre o osso do tornozelo e o calcanhar. Os dados referentes ao sexo, idade, altura e peso foram digitados no equipamento para obtenção do relatório sobre a composição corporal. Os pesquisadores seguiram as instruções conforme manual para uso da bioimpedância. (APÊNDICE D).

4.5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO INTESTINAL

As mudanças na função intestinal foram avaliadas mediante ³⁵a aplicação da Escala de Bristol,¹⁵⁴ que classifica, visualmente as fezes em sete tipos: tipo 1: fezes em forma de bolinhas duras e separadas; tipo 2: formato de salsicha irregular e segmentada; tipo 3: formato de salsicha, mas com rachaduras na superfície; tipo 4: formato de salsicha alongada, lisa e macia; tipo 5: pedaços separados e macios com bordas afiadas; tipo 6: bolinhas moles com bordas mal definidas ou fezes soltas, e tipo 7: totalmente líquidas, sem pedaços sólidos. Os participantes receberam uma imagem com os formatos e foram orientados a indicar, na escala, a imagem que mais se assemelhava ao tipo de fezes mais recentes. Fezes classificadas como tipo 1 ou 2 foram consideradas como indicativas de constipação; tipos 3 ou 4 foram considerados normais; e os tipos 5 a 7 foram classificadas como líquidas, conforme proposto pelo instrumento (APÊNDICE A).

4.6 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

O consumo alimentar foi avaliado por meio da aplicação de três Recordatórios de 24 horas, em dias não consecutivos (dois dias da semana e um no final de semana) (APÊNDICE D). O primeiro recordatório foi aplicado no momento do recrutamento, ou no dia da coleta de sangue, sendo o segundo e o terceiro realizados por contato telefônico. Os participantes foram orientados a relataram o consumo alimentar utilizando um manual ilustrativo de medidas caseiras (APÊNDICE E). As informações referentes à energia, macronutrientes, fibras e vitamina D foram calculadas com o auxílio do *software WebDiet®*. Os valores de ingestão foram ajustados pela energia, de acordo com o método dos resíduos, proposto por Willet e Stampfer (1986).¹⁵⁵

Esse método prevê a realização de uma análise de regressão linear simples, com o total de calorias ingerida como variável independente, e o valor absoluto do nutriente como variável dependente. Pela equação geral de regressão linear, determinou-se o consumo estimado do nutriente (Y_e) que deveria ser consumido pelo participante, utilizando a média de consumo de energia individual.

Equação 1: $Y_e = \beta_0 + (\beta_1 * \text{energia média individual})$

Onde β_0 é o intercepto da regressão linear simples e o β_1 a tangente.

Em seguida, após a obtenção dos valores de β_0 e β_1 , calculou-se o resíduo do nutriente (Y_r), que representa a consumo observado do nutriente (Y_o) para cada participante e o consumo estimado para o seu consumo total de energia:

Equação 2: $Y_r = Y_o - Y_e$.

É necessário adicionar uma constante do nutriente estimando (Y_c) para todos os valores, visto que o resíduo varia de pessoa para pessoa e apresenta média igual a zero (0). A constante representa o consumo do nutriente estimando (Y) para a média do total de energia consumida pela população do estudo.^{156,157}. A constante, pode então ser calculada usando os coeficientes obtidos na regressão entre o nutriente e a energia, conforme a fórmula:

Equação 3: $Y_c = \beta_0 + (\beta_1 * \text{Energia média do grupo})$.

O nutriente ajustado ou residual (Y_a) foi obtido a partir da fórmula abaixo

Equação 4: $Y_a = Y_r + Y_c$, não se correlacionando com a energia total consumida.

Para os cálculos da adequação dos nutrientes foram consideradas as recomendações das Ingestões Dietéticas de Referência (Dietary reference intakes – DRIs),¹⁵⁸ seguindo a metodologia proposta por Soares; Penha e Moura (2013)¹⁵⁹. A adequação do consumo calórico foi calculada com base na média da estimativa de energia requerida (*Estimated Energy Requirements - EER*) de cada grupo, considerando sexo, idade, peso, altura e nível de atividade física.

A adequação do consumo de macronutrientes foi feita mediante comparação das médias de ingestão com os valores de distribuição aceitável para macronutrientes (*Acceptable Macronutrient Distribution Range - AMDR*) como segue: carboidratos (45% - 65%), proteínas (10% - 35%) e lipídeos (20% - 35%)¹⁵⁸.

4.7 AVALIAÇÃO DO POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA - PID

A estimativa do PID foi realizada usando o EDIP-SP, conforme a metodologia proposta por Norde et al. (2020),¹⁵¹ validada e adaptada a partir do EDIP, nos Estados Unidos, para a população brasileira. O PID foi estabelecido com base no consumo de componentes alimentares, divididos em

três grupos, seguindo as etapas: 1. Cálculo da média do consumo dos alimentos, relatados nos R24h, de cada grupo; 2. Cálculo da proporção de cada componente dos grupos, conforme porção estabelecida; 3. Multiplicação do resultado da etapa anterior pelo peso de cada grupo; 4. Somou-se os valores dos grupos alimentares para cada voluntário (quadro 1).

Quadro 1. Proporção e peso dos grupos alimentares utilizados para o cálculo do PID

Grupos	Porção	Proporção	Peso
Arroz e feijão -Arroz branco cozido e feijão cozido (todos os tipos)	180 g	5:1	- 0,27
Frutas e vegetais crus - Frutas frescas, alface, couve, escarola, espinafre, repolho, agrião, acelga, rúcula, tomate (cru e molho) cenoura, beterraba, chuchu, pepino, berinjela, quiabo, abóbora, abobrinha.	90 g	1:1	- 0,12
Carnes processadas - Salsichas, <i>nuggets</i> , bacon, presunto, mortadela, salame, rosbife	40 g	1	+ 0,27

As dietas com valores de escores finais negativos foram consideradas anti-inflamatórias, e as positivas, inflamatórias. Desta forma, quanto mais negativo o valor final, mais anti-inflamatória é a dieta.

4.8 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

4.8.1 COLETA DE SANGUE

Foram coletados 12 mL de sangue venoso e distribuídos em tubos com fator ativador de coágulo para a obtenção do soro, e tubos com etilenodiamino tetra-acetato (EDTA) para a obtenção do plasma e do *buffy coat*. A coleta de sangue foi realizada pelos técnicos em Análises Clínicas do HU-UFPI/EBSERH da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFPI/EBSERH, no período da manhã, estando os pacientes em jejum de no mínimo 8 horas e máximo 12 horas, utilizando seringas plásticas e agulhas de aço inoxidáveis, estéreis e descartáveis.

4.8.2 SEPARAÇÃO DOS COMPONENTES SANGUÍNEOS

Para a determinação da vitamina D sérica, os tubos com ativador de coágulo foram centrifugados a $1.831 \times g$ durante 15 minutos a 4°C, para a obtenção do soro. Após a separação, o soro foi acondicionado em microtubos de 1,5 mL estéril e armazenados a -80°C .

Os tubos com EDTA foram centrifugados a $1.831 \times g$ por 30 min para a obtenção das células leucocitárias (*buffy coat*). Após a separação das fases do sangue, retirou-se o plasma, em seguida a camada de células leucocitárias e por último os eritrócitos. Cada componente foi acondicionado em microtubos de 1,5 mL, estéreis livres de ribonuclease (RNase) e armazenados a -80°C .

4.9 VITAMINA D

4.9.1 ANÁLISE DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA D

A determinação das concentrações séricas da vitamina D foi realizada pelo método de imunoensaio por eletroquimioluminescência, utilizando o kit “Roche Elecsys Vitamin D Total III/Vitamina D3” (Roche®, Basel, Suíça). As análises foram realizadas no sistema automatizado

COBAS® 6000 analyzer series, seguindo as recomendações do fabricante. O método foi padronizado usando padrões internos rastreáveis ao Procedimento de Medição de Referência de 25-hidroxivitamina D ID-LC-MS/MS,^{202,203} rastreável ao Instituto Nacional de Padrões e material de referência do padrão tecnológico 2972.20. O ensaio Elecsys Vitamin D total II utiliza a proteína de ligação à vitamina D (VDBP) marcada com um complexo de rutênio como proteína de captura para ligar a 25-hidroxivitamina D3 e a 25-hidroxivitamina D2. A reatividade cruzada à 24,25-dihidroxivitamina D é bloqueada por um anticorpo monoclonal específico.

Antes da análise, realizou-se a calibração, conforme padrão estabelecido no PreciControl Vitamin D total II (Cobas®). Os controles para as diversas faixas de concentração foram executados para o kit, e após a calibração. Faixa de medição de 3-100 ng/ mL ou 7,5-250 nmol/Lm foram definidas pelo Limite de Detecção e pelo máximo da curva mestre. Os valores de 2 ng/mL (5 nmol/L), < 3 ng/mL (< 7,5 nmol/L), 5 ng/mL (12,5 nmol/L) são considerados como limite do branco, abaixo do limite de detecção e limite de quantificação, determinados de acordo com os requisitos EP17-A2 do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

A análise seguiu as instruções do fabricante: etapa1: 200 µL da amostra foram incubados com os reagentes de pré-tratamento ditiotreitol (1 g/L) e Hidróxido de sódio (28 g/L) para a liberação da 25(OH)D do VDBP; etapa 2: a amostra pré-tratada foi incubada com a VDBP marcada com rutênio, formando um complexo entre a 25(OH)D e a VDBP rutenilada; etapa 3: adicionou-se micropartículas revestidas com estreptavidina e 25-hidroxivitamina D marcada com biotina, as proteínas de ligação da vitamina D marcadas com rutenilado não ligadas ficam indisponíveis. Um complexo que consiste na proteína de ligação à vitamina D rutenilada e na 25-hidroxivitamina D biotilada é formado e liga-se à fase sólida através da interação da biotina e da estreptavidina. Em seguida, a mistura de reação é aspirada para a célula de medição, onde as micropartículas são capturadas magneticamente na superfície do eletrodo. As substâncias não ligadas são então removidas com ProCell/ProCell M. A aplicação de uma voltagem ao eletrodo induz a emissão quimioluminescente, que é medida por um fotomultiplicador. Os resultados foram determinados através de uma curva de calibração gerada especificamente para o instrumento pela calibração de 2 pontos e uma curva mestre fornecida através do código de barras eletrônico. Um anticorpo específico não marcado liga-se à 24,25-dihidroxivitamina D, presente na amostra, e inibe a reatividade cruzada com este metabólito da vitamina D.

Para garantir os padrões de qualidade na análise da vitamina D, o laboratório de realização das mesmas, adota os seguintes parâmetros: limites de controle de qualidade, por lote, constantes no PreciControl Vitamin D total II (Cobas®); controles diários de calibração e verificação de desempenho do equipamento; realização de análises repetidas de amostras de controle com concentrações conhecidas de vitamina D para avaliar a precisão do método; manutenção regular do equipamento; procedimento operacional padrão (POP) para Controle Externo de Qualidade (CEQ) da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do HU-UFPI e programa de proficiência realizado pela Cobas®.

Conforme o fabricante, o ensaio Elecsys Vitamin D total II (y) utiliza amostras de verificação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) com concentrações atribuídas pelo Laboratório de referência de vitamina D desse órgão por ID-LC-MS/MS e apresenta resultados de forte correlação entre os dois métodos de medição. As concentrações das amostras medidas variaram de aproximadamente 5,6 ng/mL (14 nmol/L) a 93 ng/mL (233 nmol/L). Essa faixa abrange uma variedade de concentrações que são clinicamente relevantes para a avaliação do status de vitamina D no organismo.

4.9.2 EXTRAÇÃO DO RNA SANGUÍNEO

A extração do RNA total dos leucócitos foi realizada pelo método TRIzol® Reagent de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen). A concentração e pureza do RNA foram analisadas em

espectrofotômetro NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, EUA), e registrados os valores das razões OD260/OD280 e concentrações.

4.9.3 OBTENÇÃO DO DNA COMPLEMENTAR (cDNA)

O RNA total obtido foi usado como molde para a síntese do DNA complementar (cDNA). Em um microtubo de 200 µL foram adicionados: oligoDT (1 µL), RNA (quantidade suficiente para 1000 ng) e Água Ultrapura tratada com Dietil Pirocarbonato (DEPC), livre de RNases, desoxirribonuclease (DNases) e resíduos de proteínas (quantidade para completar o volume final de 10 µL). Em seguida, o microtubo foi levado ao termociclador, à 70°C por 5 minutos. Após a primeira etapa, foram adicionados ao microtubo: 4 µL de buffer e 0,5 µL de transcriptase, 1 µL de desoxirribonucleotídeos fosfatados dNTP's (dNTP), 1 µL ditioneitol (DTT) e Água Ultrapura para completar o volume de 20 µL. Em seguida, a mistura de reação retornou para a termociclagem, nas seguintes condições de trabalho: 42°C por 10 minutos, 55 °C por 60 minutos e 70 °C por 10 minutos.

4.9.4 ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA DO RECEPTOR DA VITAMINA D (VDR)

A análise da expressão gênica do VDR foi realizada pelo método de amplificação por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR), utilizando os iniciadores (“primers”) específicos para cada gene de interesse (Quadro 2). O Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (GAPDH) foi usado como genes endógeno de referência.

Quadro 2. Sequências de bases nitrogenadas de “primers” GAPDH e VDR

Gene	Sequência de primer	
VDR	Forward	5'AGTGCAGAGGAAGCGGGAGATG3'
	Reverse	5'CTGGCAGAAGTCGGAGTAGGTG3'
GAPDH	Forward	5'CAATGACCCCTTCATTGACC3'
	Reverse	5'GAGAAGCTTCCCGTTCTCAG3'

O preparo das amostras para a amplificação da cadeia de DNA foi realizado em placas de polipropileno com 96 poços. As reações foram realizadas com um volume final de 8 µL contendo: 6 µL Power SYBR® Green PCR Master Mix (Biosystems), 0,6 µL do primer Forward; 0,6 µL do primer reverse, 0,8 µL de água ultrapura DPEC e 1 µg cDNA para o VDR. Para o GAPDH, foram usados 6 µL Power SYBR® Green PCR Master Mix (Biosystems), 0,5 µL do primer Forward; 0,5 µL do primer reverse, 1,0 µL de água ultrapura DPEC e 1 µg cDNA. As reações foram realizadas em triplicata.

A placa preparada foi submetida aos processos de termociclagem usando o sistema StepOnePlus™ Real-Time PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), conforme as seguintes condições de trabalho: após desnaturação inicial por 10 min a 95 °C, as amostras foram submetidas a 40 ciclos de amplificação, consistindo em duas etapas: 15 s a 95 °C e 1 min a 60 °C. As amostras foram avaliadas em triplicata e três controles negativos foram adicionados a cada placa contendo os mesmos compostos de reação, sendo a amostra de DNA substituída por água.

A quantificação da expressão do RNA mensageiro (mRNA) do VDR como alvo foi realizada em relação ao gene de referência, GAPDH, calculando a diferença entre o limiar do ciclo (Ct) do gene alvo e o Ct do gene constitutivo: $\Delta Ct = (\text{gene alvo Ct} - \text{gene endógeno Ct})$. Finalmente, os dados ΔCt foram processados em escala logarítmica ($2^{-\Delta Ct}$) para cálculos estatísticos subsequentes.

4.10 MARCADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO

4.10.1 GRUPOS SULFÍDRICOS NÃO PROTEICOS (GSHNP)

Para determinar a concentração da GSHNP, seguiu-se o protocolo proposto por Sedlak e Lindsay (1968)¹⁶². Em um microtubo foram adicionados 70 µL de plasma, 1,2 mL de metanol e 210 µL de tampão TRIS. Após agitação e resfriamento por 15 minutos em banho de gelo, as soluções foram centrifugadas a 3.000 g por 15 minutos a 4°C.

Em seguida, 100 µL do sobrenadante foram coletados e transferidos para uma microplaca, juntamente com 20 µL de ácido 5,50-ditiobis(2-nitrobenzóico) (DTNB 0,01M).

As leituras de absorbância foram realizadas em um leitor de microplacas (EZ Read 400 Research, Biochrom, Cambridge, UK) a um comprimento de onda de 412 nm, em um ambiente com pouca luz devido fotossensibilidade. Para o controle branco, foi usado o tampão TRIS. Os resultados foram expressos em GSHNP/mL de plasma.

4. 10.2 SUPERÓXIDO DISMUTASE (SOD)

Seguindo o protocolo de Das et al. (2000),¹⁶³ 100 µL de plasma foram transferidos para um microtubo, adicionando-se, em seguida, 1110 µL de tampão fosfato (50 mM, pH 7,4), 75 µL de L-metionina (20 mM), 40 µL de Triton-X (1% v/v), 75 µL de cloreto de hidroxilamina (10 mM) e 100 mL de EDTA (0,05M). A solução foi aquecida em banho-maria a 37°C por 5 minutos.

Em seguida, 80 µL de riboflavina (50 µM) foram adicionados e os tubos foram expostos em uma caixa de luz fluorescente por 10 minutos. Após esse período, os tubos foram mantidos em ambiente com pouca luz, e então 100 µL de cada solução foram transferidos para uma placa de multiplacas. Adicionalmente, 100 µL de reagente de Griess foram acrescentados, e a placa permaneceu em temperatura ambiente por 10 minutos.

As absorbâncias foram medidas no leitor de microplacas (EZ Read 400 Research, Biochrom, Cambridge, UK) a um comprimento de onda de 550 nm. Os resultados foram expressos em unidades SOD (U).

4. 10.3 MIELOPEROXIDASE (MPO)

Para a determinação da MPO, seguiu-se as recomendações propostas por Bradley et al. (1982)¹⁶⁴. Em uma placa multiplacas foram adicionados 100 µL de amostras de plasma, 200 µL da solução de análise, preparada com 27 mL de água destilada, 3 mL de tampão fosfato, 15 mL de peróxido de hidrogênio (1% H₂O₂) e 5 mg de o-dianisidina. Em razão da fotossensibilidade, a solução de análise foi acondicionada em tubos protegidos por papel alumínio e manipulada em ambientes com baixa luminosidade.

As leituras de absorbância das amostras na placa foram realizadas no tempo 0 e nos minutos 1 e 2 utilizando um leitor de microplacas (EZ Read 400 Research, Biochrom, Cambridge, UK) ajustado para 460 nm. Os resultados obtidos foram expressos U MPO/µL de amostra.

4. 10.4 MALONDIALDEÍDO (MDA)

A determinação das concentrações plasmáticas de MDA seguiu o método proposto por Ohkawa et al. (1979),¹⁶⁵ com adaptações. Foi preparada, primeiramente, uma curva analítica de calibração nas concentrações de 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 e 8,0 nmol, utilizando 1,1,3,3-tetraetoxipropano (TEP) como padrão. Em seguida, em um microtubo foram adicionados 200 µL de plasma, 350 µL de ácido acético

(pH 3,5) e 600 µL de ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,5% diluído em ácido acético. Para tubo controle (branco), substituiu-se o plasma por 200 mL de água destilada.

Posteriormente, os tubos foram incubados em banho-maria, com agitação a 85°C por uma hora, seguido por resfriamento em banho de gelo por 15 minutos. Após a etapa de resfriamento, 50 µL de dodecilsulfato de sódio (SDS) a 8,1% foram adicionados aos tubos, que foram centrifugados a 13.201 g por 15 minutos a 25°C. O sobrenadante foi transferido para uma placa de múltiplos poços.

As leituras de absorbância foram realizadas a 532 nm utilizando um leitor de microplacas (EZ Read 400 Research, Biochrom, Cambridge, UK). Os resultados obtidos foram expressos em nmol de MDA por mL de plasma.

4.10.5 NITRITO

Para a dosagem de nitritos/nitratos (NO₂⁻/NO₃⁻) seguiu-se os protocolos de Green et al. (1982)¹⁶⁰. Para a desproteíntização da amostra, adicionou-se em um microtubo 1 mL de plasma, 600 µL de sulfato de zinco (0,15M) e 10 µL de hidróxido de sódio (10M).¹⁶¹

Após a incubação das amostras em um banho de gelo, durante 15 minutos, os microtubos foram centrifugados a 12.000 x g por 5 minutos a 4°C. Em seguida, 50 µL do sobrenadante foram transferidos para uma microplaca juntamente com 50 µL de reagente de Griess.

A placa foi mantida em repouso por 10 minutos e sem seguida foi acoplada ao leitor de microplacas (EZ Read 400 Research, Biochrom, Cambridge, UK), calibrada para um comprimento de onda de 540 nm, para a leitura de absorbância da solução. Os resultados foram expressos em mM.

4.11 MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Os marcadores inflamatórios, PCR, VHS e RDW, foram extraídos dos prontuários médicos das pessoas com DII, considerando o tempo de três meses, antes ou depois da data da coleta de sangue, referente aos demais biomarcadores do estudo.

4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism 10.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). A normalidade dos dados foi verificada utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov. Para variáveis com distribuição normal, foram realizadas análises de variância unidirecionais (ANOVA), seguidas pelo teste “post hoc” de Tukey para comparações entre os três grupos (DC, RCU e CTL). No caso de variáveis com distribuição não normal, foi empregado o teste Kruskal-Wallis, seguido pelo teste “post hoc” de Dunn para avaliar as diferenças entre os três grupos. As comparações entre os grupos DC e RCU foram realizadas utilizando o teste t de Student para variáveis com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal. As correlações foram avaliadas utilizando o coeficiente linear de correlação de Pearson e Spearman, para os dados com distribuição normal e não normal, respectivamente. Para a análise de variância de dados categóricos, foram utilizados o teste do qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS

O estudo foi desenvolvido com 62 indivíduos com DII com média de idade de 40,6 anos (DC), 42,4 anos (RCU) e com 24 controles com média de idade de 39 anos.

A tabela 1 detalha as características dos grupos investigados. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para a idade, sexo e tempo com a doença. A análise demográfica não revelou diferenças entre os grupos ($p < 0,001$) para sexo,. O tempo médio de diagnóstico das DII para DC e RCU foi de 10,3 anos e 10,9 anos, respectivamente ($p = 0,209$).

Quanto à atividade clínica da doença, 82,76% dos indivíduos com DC e 59,26% com RCU estavam no estágio de remissão da doença. Os indivíduos dos grupos DC e RCU apresentaram menor tempo de escolaridade, em comparação com o grupo CTL ($p < 0,001$). Em relação à consistência das fezes, os três grupos apresentaram pontuações consideradas indicativas de fezes normais, sem diferença entre eles ($p=0,067$).

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos com DII e controles.

	DC 32	RCU 30	CTL 24	p-valor
Idade (anos)^{1, a}	40,6 (2,3)	42,4 (2,2)	39,0 (2,2)	0,059
Sexo^{2, c}				
Feminino	17 (53,13)	15 (50,0)	13 (54,17)	0,948
Masculino	15 (48,87)	15 (50,0)	11 (45,83)	
Tempo com a doença (anos)^{1, b}	10,3 (1,16)	10,9 (0,76)	NA	0,209
Escolaridade (anos)^{1, a}	10,7 (0,73)	9,1 (4,07)	15,9 (1,10)	<0,001
Estado Civil (%)^c				
Com companheiro(a)	16 (50,0)	20 (66,7)	14 (60,0)	0,407
Sem Companheiro(a)	16 (50,0)	10 (33,3)	10 (40,0)	
Consumo de Alcool (%)^c				
Sim	4 (12,50)	2 (6,66)	14 (60,0)	<0,001
Não	28 (87,50)	28 (93,33)	10 (40,0)	
Atividade Física (%)^c				
Sim	17 (53,12)	12 (40,0)	17 (71,0)	0,114
Não	15 (48,88)	18 (60,0)	7 (29,0)	
Fumante/Ex-Fumante (%)^c				
Sim	1 (3,22)	0	2 (8,33)	<0,000
Não	28 (87,10)	21 (70,0)	21 (87,50)	
Ex-fumante	3 (9,68)	9 (30,0)	1 (4,17)	
Imunobiológico (%)^{c *}				
Sim	28 (87,50)	23 (76,66)	NA	0,233
Não	4 (12,50)	7 (23,33)	NA	
Atividade Clínica (%)^c				
Remissão	82,76	59,26	NA	0,134
Atividade Leve	10,34	29,63 ^d	NA	
Atividade Moderada	6,89	11,11	NA	
Atividade Clínica (pontuação total)^{1, a}				
Feminino	52,06 (12,88)	2,14 (0,62)	NA	-
Masculino	99,08 (102,50)	2,54 (0,69)	NA	-
Escala de Bristol (pontos)^{1, a}	6,5 (0,31)	4,0 (0,27)	3,3 (0,18)	0,202
Escala de Bristol (%)^c				
Tipo 1- Carochos Separados	6(18,75)	0 (0)	0 (0)	
Tipo 2 - Moldada Granulosa	3 (9,38)	3 (10,00)	4 (19,39)	
Tipo 3 - Salsicha Fissurada	3 (9,38)	5 (16,67)	6 (26,09)	
Tipo 4 - Salsicha lisa e macia	11 (4,38)	16 (53,33)	13 (56,52)	0,067
Tipo 5 - Bolas com bordas nítidas	6 (18,75)	2 (6,67)	0 (0)	
Tipo 6 - Sem Consistência	1 (3,13)	2 (6,67)	0 (0)	
Tipo 7 - Aquosas	2 (6,25)	2 (6,67)	0 (0)	

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; * Infliximabe, Adalimumabe, Vedolizumabe, outros. Os dados são apresentados em: ¹ Média (Erro padrão da média); ² Frequência (Porcentagem); ^aAnova One-Way com pós-teste de Tukey; ^bTeste de Mann-Whitney, ^c Qui-quadrado, ^d Teste exato de Fisher; **Negrito:** $p < 0,05$.

5.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL

Os valores médios e erro padrão da média dos parâmetros antropométricos e de composição nutricional dos participantes estão apresentados na tabela 2.

Na investigação da composição corporal, tanto as mulheres quanto os homens do grupo DC apresentaram maior Percentual de Gordura Corporal (PGC), em relação do grupo CTL ($p = 0,007$). Com relação à massa magra, as mulheres com DC apresentaram menor quantidade, em relação ao grupo CTL ($p < 0,05$). Na RCU, apenas os homens mostram menor massa magra, em relação ao grupo CTL ($p = 0,019$).

Ao avaliar outra dimensão da composição corporal, a massa livre de gordura, verificou-se que na DC, em ambos os sexos, os indivíduos apresentaram menor proporção em comparação ao grupo CTL, com diferenças significativas ($p < 0,05$). Por outro lado, na RCU, apenas o sexo masculino mostrou menor quantidade em relação ao CTL ($p = 0,020$).

Com relação à área de gordura visceral foi possível observar que as mulheres dos grupos DC e RCU apresentaram maior área em relação ao grupo CTL ($p < 0,05$). Ao avaliar a CC, verificou-se uma diferença significativa para sexo feminino, tanto entre DC e RCU ($p = 0,032$) quanto entre DC e CTL ($p = 0,029$), mostrando que os indivíduos com DC possuem maior CC, em comparação com RCU e CTL.

Na análise da TMB, observou-se que nos indivíduos com DC, em ambos os sexos, apresentaram menor TMB em relação aos CTL ($p < 0,05$). Para a RCU, apenas o sexo masculino mostrou menor taxa em relação ao controle ($p = 0,020$).

O PhA, avaliado tanto no sexo feminino (entre DC e CTL, $p = 0,007$) quanto no masculino (entre RCU e CTL, $p = 0,006$), indicou que os indivíduos com DII apresentaram menor PhA, em comparação aos controles.

5.3 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

Os resultados obtidos da avaliação do consumo alimentar em relação à quantidade de energia, macronutrientes, fibras e vitamina D nas dietas consumidas pelos participantes do estudo estão apresentados na tabela 3. Ao verificar o consumo calórico, houve maior consumo energético pelos indivíduos do grupo DC em relação ao CTL ($p = 0,029$). No entanto, essa diferença não se manteve após a estratificação por sexo. Ressalta-se também, que todos apresentavam inadequação do consumo calórico, conforme as recomendações das DRIs.

Quanto à ingestão de carboidratos, observou-se que o grupo DC apresentou ingestão mais elevada em comparação com o grupo CTL ($p = 0,018$). No entanto, após a estratificação por sexo, essa diferença permaneceu apenas para o sexo feminino ($p = 0,037$). Com relação ao consumo de fibras, não foram observadas diferenças significativas na ingestão entre os grupos ($p > 0,05$).

Contudo, todos os grupos possuem ingestão abaixo das recomendações das DRIs,¹⁷⁹ 25g/dia e 38g/dia para mulheres e homens entre 19-50 anos e, 21g/dia e 30g/dia para 51 ou mais anos.

Em relação às proteínas, observou-se diferença entre DC e RCU ($p = 0,003$) e RCU e CTL ($p = 0,0109$), indicando maior ingestão desse macronutriente pelo grupo RCU. Após a estratificação, essa diferença manteve-se exclusivamente para o sexo masculino, entre DC e RCU ($p = 0,017$) e RCU e CTL ($p = 0,0399$). Ao avaliar a média de ingestão de proteína, expressa em g/Kg de peso, observou-se que esses indivíduos consumiam esse nutriente acima de 1,0 g/Kg de peso. No entanto, destaca-se que todos os grupos apresentaram adequação, em relação às recomendações.

O consumo de lipídeos também apresentou variação entre RCU e CTL ($p = 0,019$), com menor ingestão desse macronutriente no grupo RCU. Essa diferença permaneceu após a estratificação, tanto

para o sexo feminino ($p = 0,019$) quanto para o masculino ($p = 0,008$). Observou-se também que as mulheres com DC tinham ingestão acima das recomendações.

Tabela 2. Parâmetros antropométricos e de composição corporal dos participantes do estudo.

Variáveis	DC 31 ^{*,*}	RCU 30	CTL 24	DC x RCU	p-valor DC x CTL	RCU x CTL
IMC (Kg/m²)¹						
Feminino ^a	26,86 (1,51)	25,30 (0,66)	24,49 (0,69)	0,541	0,278	0,857
Masculino ^a	23,51 (1,05)	24,05 (0,84)	25,09 (0,88)	0,906	0,487	0,730
Massa de Gordura (Kg)¹						
Feminino ^a	24,99 (2,45)	21,11 (1,45)	18,87 (1,35)	0,300	0,710	0,683
Masculino ^a	14,09 (1,97)	11,97 (1,45)	11,81 (1,62)	0,638	0,645	0,997
PGC (%)¹						
Feminino ^a	38,22 (2,04)	33,84 (1,82)	29,43 (1,71)	0,225	0,007	0,248
Masculino ^a	19,37 (2,20)	17,48 (1,83)	15,23 (1,56)	0,754	0,328	0,714
Massa Magra (Kg)¹						
Feminino ^b	36,77 (2,02)	38,28 (1,15)	42,19 (1,62)	0,902	0,004	0,044
Masculino ^a	51,84 (1,50)	52,42 (1,98)	60,24 (2,23)	0,971	0,010	0,019
Massa Livre de Gordura (Kg)¹						
Feminino ^b	39,02 (2,13)	40,65 (1,23)	44,85 (1,73)	0,814	0,035	0,428
Masculino ^a	57,99 (1,60)	55,75 (1,96)	63,80 (2,38)	0,954	0,010	0,020
AGV (cm²)¹						
Feminino ^a	124,20 (12,39)	97,35 (9,30)	80,35 (8,10)	0,156	0,014	0,049
Masculino ^a	53,59 (8,46)	46,63 (6,13)	45,04 (8,16)	0,779	0,727	0,988
CC¹						
Feminino ^a	94,66 (4,99)	83,58 (1,4)	82,97 (2,04)	0,032	0,029	0,988
Masculino ^a	80,19 (2,29)	79,41 (2,02)	83,51 (2,51)	0,964	0,575	0,433
TMB (Kcal)¹						
Feminino ^b	1213 (46,08)	1248 (26,53)	1339 (37,41)	0,793	0,034	0,435
Masculino ^a	1558 (34,77)	1574 (42,51)	1748 (51,45)	0,953	0,010	0,020
PhA (°)¹						
Feminino ^a	5,38 (0,19)	5,83 (0,12)	6,04 (0,17)	0,072	0,007	0,579
Masculino ^a	6,68 (0,14)	6,29 (0,20)	7,25 (0,26)	0,341	0,142	0,006

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; AGV: Área de Gordura Visceral ; PhA: ângulo de fase ;TMB: taxa metabólica basal; Os dados são apresentados em: ¹ Média (Erro padrão da média); ² Frequência (Porcentagem); ^aAnova One-Way com pós-teste de Tukey; ^bTeste de Krushal-Wallis com pós-teste de Dunn; **Negrito:** $p < 0,05$; * 1 paciente não realizou a avaliação da composição corporal.

Relativo ao consumo da vitamina D, os indivíduos do grupo RCU mostraram ingestão significativamente maior dessa vitamina, em relação ao grupo CTL ($p = 0,033$). No entanto, é importante destacar que todos os participantes apresentaram consumo médio muito abaixo das recomendações estabelecidas pelas DRIs, de 600 UI/dia.

5.4 POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA - PID

Em relação ao PID, os indivíduos com RCU apresentaram dieta com potencial anti-inflamatório significativamente maior em relação ao grupo CTL, com diferença significativa ($p = 0,044$) figura 3.

Tabela 3. Valores médios e erro padrão da média da ingestão de energia, macronutrientes, fibras e vitamina D dos participantes do estudo.

Variáveis **	DC 28			RCU 26			CTL 19			DC x RCU	p-valor DC x CTL		RCU x CTL
Kcal^a	1545 (80,00)			1648 (80,31)			1910 (128,20)			0,700	0,02		0,165
Feminino ^a	1321 (99,30)	73,89^c ↓		1472 (100,60)	84,60 ^c		1626 (86,06)	95,12^c ↓		0,499	0,123		0,585
Masculino ^a	1821 (108,90)	75,99^c ↓		1854 (103,20)	77,45 ^c		2165 (203,00)	75,91^c ↓		0,983	0,202		0,279
Carboidratos^a(g)	223,0 (5,49)			217,4 (7,03)			194,4 (7,43)			0,805	0,018		0,053
Feminino ^a	228,6 (6,68)	82,47^d ↑		220,0 (8,39)	63,51 ^d		197,3 (9,87)	48,17 ^d		0,715	0,037		0,180
Masculino ^a	216,0 (8,77)	50,54 ^d		214,7 (11,40)	47,79 ^d		191,4 (11,60)	40,73 ^d		0,995	0,262		0,299
Proteínas^a (g)	85,92 (2,47)			103,5 (4,83)			86,26 (4,20)			0,003	0,998		0,010
Feminino ^a	87,68 (3,18)	30,94 ^d		97,56 (5,45)	29,66 ^d		87,19 (4,58)	21,84 ^d		0,232	0,996		0,282
Masculino ^a	83,75 (3,93)	19,55 ^d		109,8 (7,97)	24,30 ^d		85,33 (7,31)	17,77 ^d		0,017	0,985		0,039
Proteínas(g/Kg)^a													
Feminino	1,43 (0,11)			1,64 (0,12)			1,48 (0,17)			0,168	0,328		0,974
Masculino	1,27 (0,15)			1,66 (0,21)			1,14 (0,19)			0,324	0,726		0,852
Lipídeos^a (g)	52,83 (1,51)			46,69 (2,20)			58,59 (1,6)			0,050	0,104		0,000
Feminino ^a	53,51 (1,79)	41,92^d ↑		49,55 (3,19)	31,67 ^d		60,85 (2,96)	37,98^d ↑		0,504	0,154		0,019
Masculino ^a	52,00 (2,63)	27,18 ^d		43,62 (2,90)	21,56 ^d		56,34 (2,50)	26,32 ^d		0,076	0,052		0,008
Fibras^b (g)	16,23 (0,98)			18,35 (1,09)			15,72 (2,00)			0,902	0,468		0,058
Feminino ^a	17,29 (1,05)			17,01 (0,99)			14,82 (1,52)			0,981	0,319		0,424
Masculino ^a	16,97 (1,55)			21,99 (2,71)			23,49 (5,36)			0,502	0,354		0,946
Vitamina_D^a (UI)	64,83 (8,26)			71,89 (10,09)			58,11 (11,10)			0,858	0,880		0,593
Feminino ^a	72,22 (9,02)			129,8 (27,38)			60,16 (13,79)			0,066	0,888		0,033
Masculino ^b	90,93 (28,00)			53,02 (13,00)			55,69 (18,65)			>0,999	>0,999		>0,999

Valores de referência: calorias 100%; proteínas 10 - 35%; carboidratos 45 - 65%; lipídios 20 - 35%

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; EPM: erro padrão da média

Os dados são apresentados em: ¹ Média (Erro padrão da média); ^aAnova One-Way com pós-teste de Tukey; ^bkruskal wallis com pós-teste de Dunn; ^c Percentual de adequação média; ^dPercentual de distribuição em relação ao aporte calórico;

Negrito: p<0,05; **↑:** valores acima das recomendações; **↓:** valores abaixo das recomendações; ****** Não responderam aos recordatórios de 24 horas: 3 DC; 4 RCU e 5 CTL.

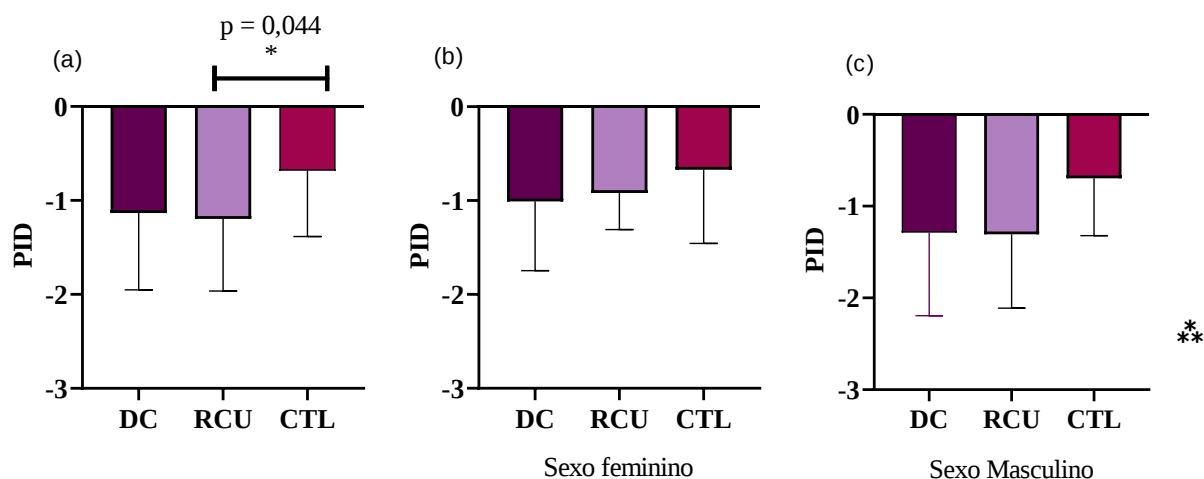


Figura 3. Valores médios do potencial inflamatório da dieta entre: (a) DC, RCU e CTL não estratificado por sexo; (b) DC, RCU e CTL para o sexo feminino; (c) DC, RCU e CTL para o sexo masculino.

^aAnova One-Way com pós-teste de Tukey, *p < 0,00; PID: potencial inflamatório da dieta. ****** Responderam aos recordatórios de 24 horas para cálculo do PID: 28 DC; 26 RCU e 19 CTL.

5.5 VITAMINA D, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E ESTRESSE OXIDATIVO

A tabela 4 mostra as médias e EPM da concentração sérica da vitamina D, dos marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo. Observou-se que os indivíduos com DC apresentaram concentrações significativamente mais elevadas de vitamina D, em relação ao grupo CTL ($p = 0,0052$). Após a estratificação por sexo, essa diferença foi significativa apenas para indivíduos do sexo masculino entre DC e CTL ($p = 0,036$). Ressalta-se que a concentração média dessa vitamina dos grupos DC e RCU estavam de acordo com as recomendações estabelecidas pela *Endocrine Society* (ES), ≥ 30 ng/mL, adotado pelo HU/UFPI.

Ao avaliar os marcadores inflamatórios (PCR, VHS e RDW), não foram identificadas diferenças significativas entre DC e RCU ($p > 0,05$). No entanto, destaca-se que a média do valor de PCR estava dentro dos valores de referência, e para o VHS, apenas as mulheres com DC apresentaram valores normais.

Com relação aos marcadores do estresse oxidativo, o estudo evidenciou que os indivíduos dos grupos com DC e RCU apresentaram maior atividade da GSHNP, e menor concentração de MDA, em relação ao grupo CTL ($p < 0,05$). Para dos demais marcadores, não foram observadas diferenças significativas.

Tabela 4. Média e EPM da vitamina D, marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo.

Variáveis	DC 32	RCU 30	CTL 24	DC x RCU	p-valor DC x CTL	RCU x CTL
Vitamina D ^a ng/mL ¹	40,26 (2,72)	36,49 (2,48)↓	28,95 (1,67)↓	0,498	0,005	0,096
Feminino ^a	37,63 (3,91)	38,32 (3,93)	28,50 (1,92)	0,989	0,173	0,157
Masculino ^a	43,25 (3,74)	34,78 (3,67)	29,47 (2,96)	0,263	0,036	>0,999
PCR ^{1,b} **	4,19 (0,67)	4,74 (0,78)	-	0,631	-	-
VHS ¹ **	13,89 (2,78)↑	24,36 (4,77)↑	-	0,252	-	-
Masculino ^b	28,45 (6,74)↑	28,64 (8,06)↑		0,734		
Feminino ^b	7,44 (1,26)	21,00 (5,82) ↑		0,296		
RDW ^b **	13,70 (0,31)	13,89 (1,05)	-	0,555	-	-
Nitrito ^b	52,93 (3,30)	53,40 (2,64)	48,75 (4,54)	0,994	0,679	0,629
GSHNP ^b	20,10 (1,25)	19,14 (1,36)	16,42 (0,00)	0,877	0,002	0,049
SOD ^b	2,38 (0,09)	2,27 (0,08)	2,35 (0,66)	>0,999	>0,999	>0,999
MPO ^b	1,35 (0,08)	1,21 (0,05)	1,15 (0,09)	>0,999	0,219	0,999
MDA ^b	85,18 (7,04)	106,5 (13,84)	430,8 (47,57)	>0,999	<0,000	<0,000

Valores de referência: Vitamina D: 30 a 100 ng/mL; VHS: homens até 8mm na 1^a hora; mulheres até 10mm na hora), PCR: < 5mg/L; RDW: 11,7-16,0%

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; EPM: erro padrão da média; PCR: proteína C reativa. VHS: velocidade de hemossedimentação; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; GSHNP: grupos sulfidrílicos não proteicos; SOD: superóxido dismutase; MPO: mieloperoxidase; MDA: malondialdeído. Os dados são apresentados em: ¹Média (Erro padrão da média); ^aAnova One-Way com pós-teste de Tukey; ^bkruskal wallis com pós-teste de Dunn; **Negrito:** $p < 0,05$; ↑: valores acima das recomendações; ↓: valores abaixo das recomendações. ** Indivíduos com exames anotados em prontuários: PCR (23 DC; 24 RCU); VHS (20 DC; 25 RCU); RDW (16 DC; 24RCU).

5.6 EXPRESSÃO GÊNICA DO RECEPTOR DA VITAMINA D (VDR)

A expressão gênica do VDR foi realizada apenas para os grupos DC e CTL, não sendo evidenciada diferença significativa ($p = 0,092$) entre os mesmos (figura 4).

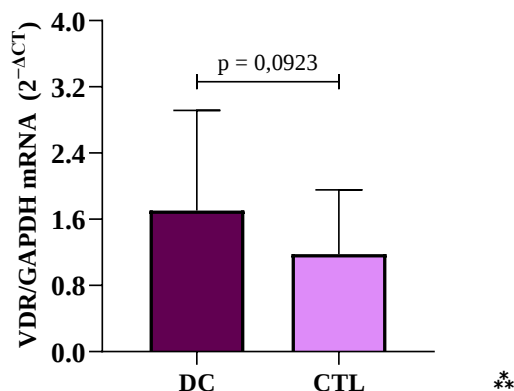


Figura 4. Expressão gênica do VDR nos grupos DC e CTL.

Legenda: DC: doença de Crohn; CTL: controle; VDR: receptor da vitamina D; mRNA: RNA mensageiro

Teste T de *Student* Independente, * Indivíduos com análise da expressão gênica do VDR: 19 DC; 20 CTL.

5.7 RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA COM PARÂMETROS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE OXIDATIVO E EXPRESSÃO GÊNICA DO VDR

Na perspectiva de avaliar a provável influência da vitamina D na composição corporal, marcadores inflamatórios, expressão gênica do VDR e do estresse oxidativo, realizou-se a análise de correlação, conforme tabela 5 e figuras 5, 6 e 7.

Com relação à composição corporal, houve correlação negativa e significativa ($p < 0,05$) entre as concentrações da vitamina D e IMC, PGC, AGV e CC no grupo RCU.

Para os marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo, não foram observadas correlações.

Ao correlacionar vitamina D e a expressão gênica do VDR na DC, foi observada associação positiva e significativa. ($p = 0,028$).

Tabela 5. Correlação linear simples entre a vitamina D e parâmetros de composição corporal.

	Vitamina D		
	DC r	RCU7 r	CTL r
IMC			
Feminino	0,050 ^a	-0,799 ^a	0,006 ^a
Masculino	-0,207 ^a	0,520 ^a	0,111 ^a
PGC			
Feminino	0,254 ^a	-0,578 ^a	0,197 ^a
Masculino	0,096 ^a	0,446 ^a	-0,114 ^a
AGV			
Feminino	0,059 ^a	-0,655 ^a	0,088 ^a
Masculino	0,191 ^a	0,396 ^a	-0,061 ^a
CC			
Feminino	0,043 ^a	-0,657 ^a	0,098 ^a
Masculino	-0,012 ^a	0,414 ^a	-0,044 ^a
Massa Magra			
Feminino	-0,209 ^b	0,017 ^a	-0,137 ^a
Masculino	0,274 ^a	0,141 ^a	0,128 ^a

Feminino	-0,158 ^b	0,024 ^a	-0,133 ^a
Masculino	0,279 ^a	0,082 ^a	0,123 ^a
PhA			
Feminino	0,459 ^a	0,541 ^a	0,150 ^a
Masculino	0,269 ^a	0,118 ^a	-0,329 ^a

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; IMC: índice de massa corporal; PPG: percentual de gordura corporal; AGV: Área de Gordura Visceral; CC: circunferência da cintura; PhA: ângulo de fase. ^a Correlação de *Pearson*, ^b Correlação de *Spearman*; **Negrito:** $p < 0,05$.

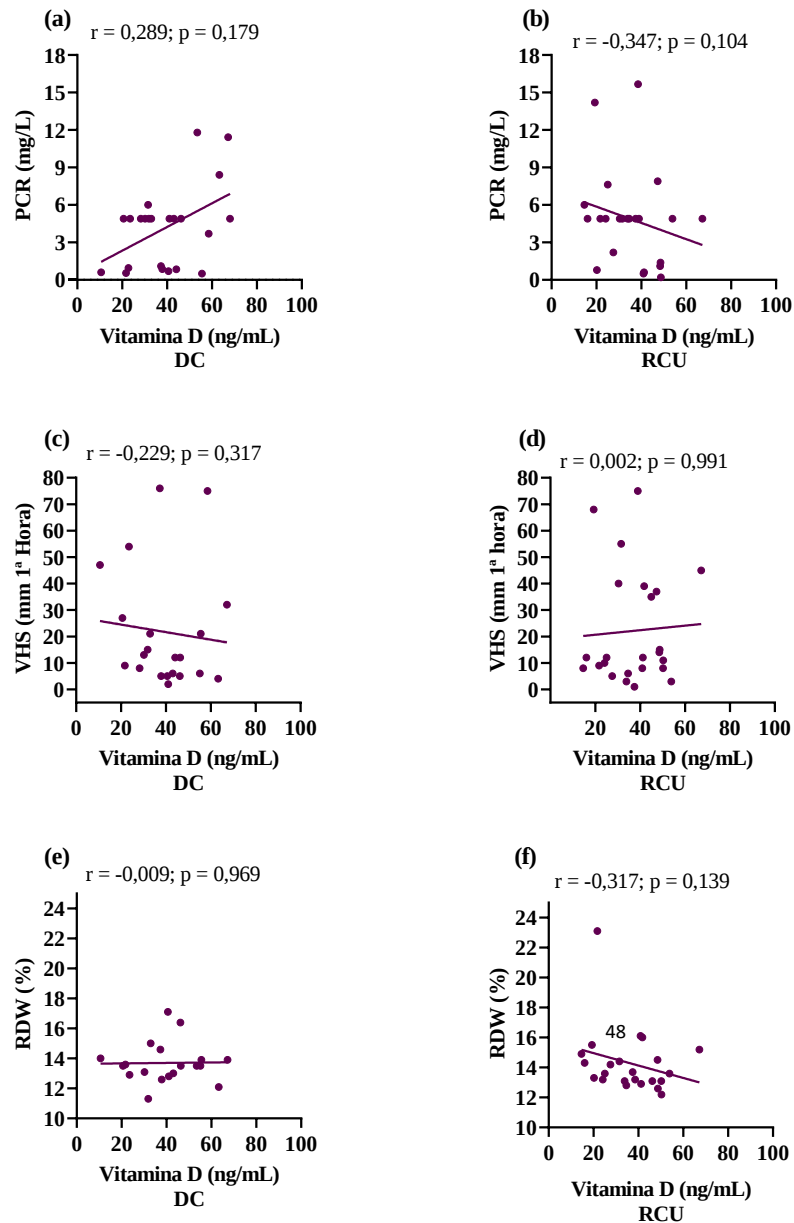


Figura 5. Correlação linear simples entre as concentrações séricas: vitamina D e PCR (a) DC, (b) RCU; vitamina D e VHS (c) DC, (d) RCU; vitamina D e RDW (e) DC, (f) RCU.

Legenda: PCR: proteína C reativa. VHS: velocidade de hemossedimentação; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos. A correlação linear de *Pearson* ou *Spearman* foi utilizada para valores de r e p .

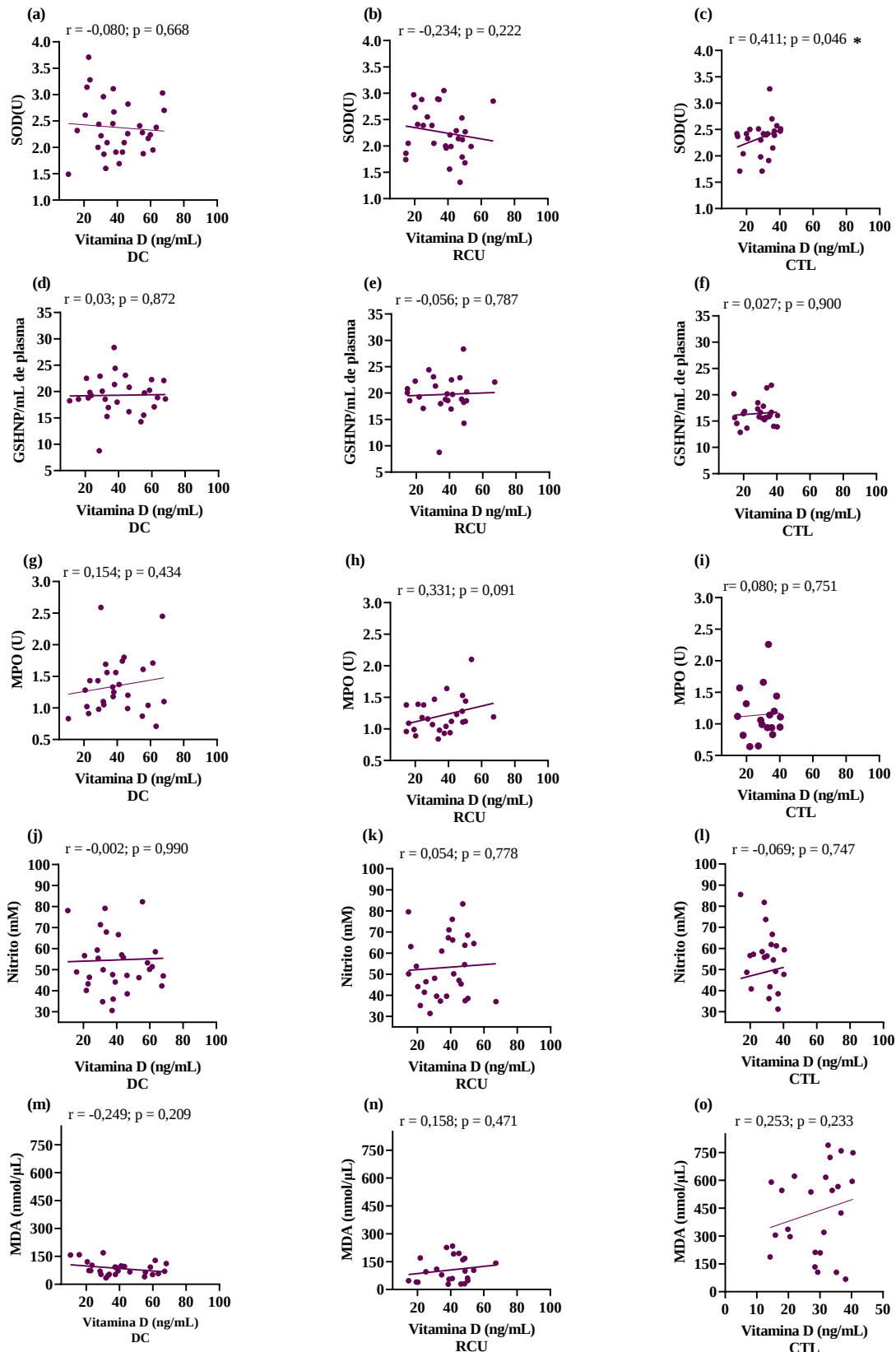


Figura 6. Correlação linear simples entre as concentrações séricas: vitamina D e SOD (a) DC, (b) RCU, (c) controle; vitamina D e GSHNP (d) DC, (e) RCU, (f) controle; vitamina D e MPO (g) DC, (h) RCU, (i) controle; vitamina D e Nitrito (j) DC, (k) RCU, (l) controle; vitamina D e MDA (m) DC, (n) RCU, (o). *: $p < 0,05$. A correlação linear de Pearson ou Spearman foi utilizada para valores de R e p.

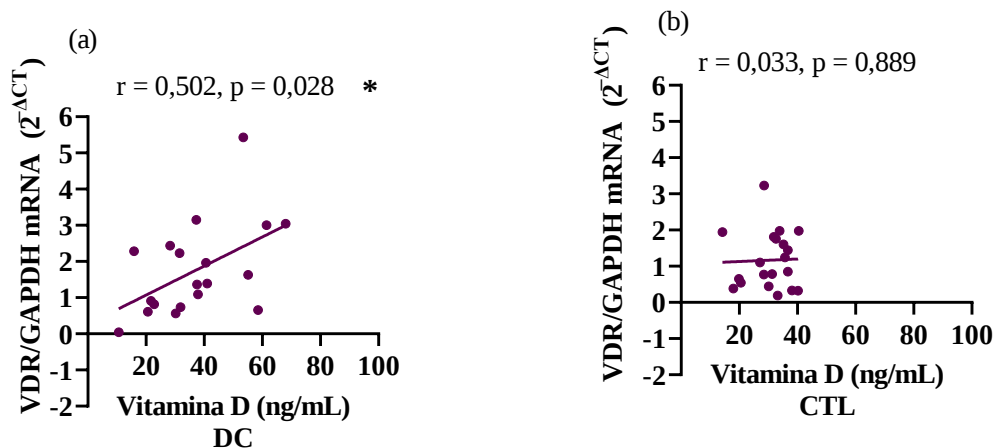


Figura 7. Correlação linear simples entre as concentrações séricas de vitamina D e a expressão gênica do VDR. (a) DC; (b) controle.

Ao avaliar a correlação entre o PID e marcadores inflamatórios, do estresse oxidativo e parâmetros de composição corporal, não foram observadas correlações significativas, tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Análise de correlação entre PID e marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo.

	PID		
	DC	RCU	CTL
	r	r	r
PCR	-0,014 ^b	-0,194 ^b	NA
VHS			
Feminino	0,058 ^a	-0,114 ^b	NA
Masculino	-0,383 ^b	-0,118 ^b	NA
RDW	-0,085 ^b	0,302 ^a	NA
Nitrito	-0,018 ^b	-0,224 ^a	-0,152 ^a
GSHNP	-0,223 ^a	-0,048 ^a	0,999 ^a
SOD	0,085 ^a	0,000 ^a	-0,082 ^b
MPO	-0,150 ^a	0,013 ^a	-0,004 ^a
MDA	-0,138 ^b	0,089 ^a	-0,176 ^a

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; EPM: erro padrão da média; PID: potencial inflamatório da dieta; PCR: proteína C reativa. VHS: velocidade de hemossedimentação; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; GSH: grupos sulfidrílicos não proteicos; SOD: superóxido dismutase; MPO: mieloperoxidase; MDA: malondialdeído; ^a Correlação de *Pearson*, ^b Correlação de *Spearman*; **Negrito:** $p < 0,05$.

50

Tabela 7. Correlação linear simples entre o PID e parâmetros de composição corporal e VDR.

	PID		
	DC	RCU	CTL
	r	r	r
IMC	0,241	0,248	-0,070
PGC	0,262	0,169	0,289
AGV	0,251	0,138	0,243
CC	0,243	0,275	0,199
Massa magra	-0,135	-0,234	0,157
Massa livre de gordura	-0,132	0,228	-0,153
PhA	-0,191	0,125	-0,125
VDR	0,065	NA	0,190

Legenda: DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; IMC: índice de massa corporal; PPG: percentual de gordura corporal; AGV: Área de Gordura Visceral; CC: circunferência da cintura; PhA: ângulo de fase; NA: não se aplica

^a Correlação de *Pearson*, ^b Correlação de *Spearman*; **Negrito:** $p < 0,05$.

6 DISCUSSÃO

Indivíduos com DII (DC e RCU) apresentam concentrações séricas adequadas da vitamina D e de marcadores inflamatórios, resposta positiva da atividade antioxidante, expressão gênica do VDR semelhante aos controles, e dieta com padrão anti-inflamatório. O estado nutricional dos indivíduos com DII variou entre eutrofia e sobrepeso, com alterações nos parâmetros de composição corporal.

A adequação da vitamina D sérica neste estudo não pode ser explicada apenas pelo consumo dietético, uma vez que estava abaixo das recomendações das DRIs (600 UI/dia)⁷⁴.

Esse resultado é consistente com outro estudo, onde a ingestão habitual de vitamina D foi inadequada ou limítrofe para a maioria dos indivíduos, e não atendeu aos requisitos recomendados para os indivíduos com DII ativa.¹⁷⁷ Em estudo de coorte realizado por Vidarsdottir *et al.* (2016)¹⁸² também foi encontrada baixa ingestão média de vitamina D (283 UI/dia). Dessa forma, ressalta-se que diversos fatores podem influenciar as concentrações séricas da vitamina D, a exemplo da exposição solar, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e o IMC.^{114,191,192,193}

Sobre a exposição solar, é difícil determinar qual é o tempo adequado de exposição adequado. Uma pesquisa mostrou que o tempo para produzir vitamina D é geralmente curto e certamente antes que a pele comece a queimar ou ficar vermelha.¹⁹¹ No entanto, o consenso global sobre o tratamento e prevenção do raquitismo sugeriu que a exposição solar para prevenir ou tratar a deficiência de vitamina D não é viável devido à inexistência de um limite seguro de exposição ultravioleta que permita a síntese suficiente de vitamina D sem aumentar o risco de câncer de pele.¹⁹² Quanto aos SNPs da 25(OH)D, foi evidenciado uma contribuição muito pequena, cerca de 3% para pessoas com DII.¹⁹³

Com relação ao IMC, as concentrações séricas de 25(OH)D apresentaram uma correlação negativa com esse índice, que poderia ser explicada pela suposta exposição ao sol reduzida em virtude dos hábitos mais sedentários da população obesa, como pela redução da biodisponibilidade da vitamina D, relacionada ao aumento do armazenamento de vitamina D no tecido adiposo.¹¹⁴

Em contraste com os nossos resultados, um estudo demonstrou que apenas 25% dos participantes apresentavam concentrações ideais ou elevadas de vitamina D, sem diferenças na concentração dessa vitamina em termos de extensão e gravidade da doença entre indivíduos com RCU, bem como em relação à localização da doença, comportamento ou idade do paciente no momento do diagnóstico em indivíduos com DC.¹⁸⁹ Por outro lado, uma revisão sistemática incluindo 27 estudos com 8.316 indivíduos com DII (3.115 RCU e 5.201 DC), demonstrou que a baixa concentração dessa vitamina estava associada ao aumento da atividade da doença, inflamação da mucosa, escores de baixa qualidade de vida (QV) e previsão de recidiva clínica.¹⁹⁰ Logo, seus efeitos pró-diferenciação, imunomoduladores e anti-inflamatórios são mecanismos-chave na prevenção de distúrbios gastrointestinais,^{186,187} promovendo a regeneração da mucosa e melhorando a função da barreira intestinal.¹⁸⁸

É importante ressaltar que a ação da vitamina D está diretamente ligada ao papel do VDR. Assim, a semelhança da expressão gênica desse receptor entre os indivíduos com DC e controles, bem como sua relação positiva com as concentrações séricas da vitamina D, corroboram a normalidade desses parâmetros no estágio de remissão da doença. Este resultado também pode indicar que o aumento das concentrações da vitamina D pode favorecer o aumento da expressão desse gene. Destaca-se que o VDR, assim como a CYP27B1, é expresso em níveis baixos quando o sistema imunológico está em homeostase, sem infecção, condizente com o quadro dos indivíduos relatados neste estudo. Em situação de infecção de cinco a sete dias, ocorre o estímulo das células T, e de dois a três dias após esse estímulo, ocorre a expressão dos genes VDR e CYP27B1. Portanto, o VDR é expresso pelas células T aproximadamente sete a 10 dias após a infecção.¹⁹⁹ Nesse sentido, para a melhor compreensão desse marcador molecular, são necessários estudos prospectivos, envolvendo

indivíduos em diferentes estágios de atividade da doença, bem como a avaliação das enzimas transportadoras da vitamina D.

No contexto inflamatório, o presente estudo não verificou relação entre a vitamina D e marcadores inflamatórios. No entanto, a normalidade da PCR e RDW é consistente com o quadro de remissão da doença e com a adequação da vitamina D sérica, uma vez que baixas concentrações dessa vitamina estão frequentemente associadas à inflamação sistêmica de baixo grau, refletida por concentrações elevadas de PCR.²⁰⁴ Essa afirmação é apoiada por um estudo de randomização mendeliana, em que a associação entre a vitamina D e PCR foi restrita à faixa de deficiência, onde apenas pessoas com baixas concentrações séricas desse micronutriente apresentam PCR sérica elevada, inferindo que a melhora do “status” da vitamina D pode reduzir a inflamação sistêmica de baixo grau e potencialmente mitigar o risco ou a gravidade de doenças crônicas com componente inflamatório.²⁰⁵

Quanto ao RDW dos indivíduos com DII, embora estejam dentro dos valores considerados normais, 13,70% para DC e 13,89% para RCU, este parâmetro tem sido proposto como um indicador relevante da atividade da doença. No entanto, sua capacidade de distinguir entre os diferentes estágios da doença é limitada, dada a definição de valores de corte em 14,25 (sensibilidade de 66% e especificidade de 72%) e 13,75 (sensibilidade de 64% e especificidade de 62%) para prever os índices de atividade clínica e endoscópica, respectivamente. Esses resultados sugerem uma capacidade de discriminação moderada, indicando a necessidade de abordagens complementares para uma avaliação mais precisa da atividade das DII.¹⁹⁶

Por outro lado, o aumento do VHS de aproximadamente 3,5 vezes maior que a recomendação para os homens de ambos os grupos e de 2,1 vezes para mulheres com RCU, pode ser explicado pelo escore de atividade da doença, IADC para DC e Mayo para RCU, estratificado por sexo, em que os homens com DC apresentaram médias mais altas, embora ainda dentro da classificação de remissão. Indivíduos com VHS elevada e PCR normal apresentam, principalmente, condições sem inflamação sistêmica, como malignidade.¹⁹⁵ Esses resultados podem sugerir uma inflamação subclínica, indicando para uma possível recidiva da doença. No entanto, ressalta-se que a avaliação desse marcador deve ser associada a outros indicadores inflamatórios complementares, ao atendimento clínico mais detalhado, bem como a avaliação da necessidade do encaminhamento do paciente para avaliação médica multidisciplinar, tendo em vista que é um marcador inespecífico, bem como o monitoramento mais regular desses indivíduos, a fim de evitar a recidiva ou agir precocemente, evitando a piora do quadro clínico.

Deve-se observar que existe uma estreita relação entre inflamação e estresse oxidativo. A inflamação induz um aumento na acumulação de granulócitos, promovendo uma maior produção de EROs, resultando na exacerbação da resposta imune e, conseqüentemente, em danos e disfunções orgânicas. Durante o estágio de doença crítica, a capacidade antioxidante pode ser comprometida por deficiências pré-existentes, diminuição de atividades enzimáticas envolvidas na desintoxicação de EROs e nutrição inadequada.⁹⁴ Pesquisas têm demonstrado efeito positivo da vitamina D no estresse oxidativo. Estudo envolvendo 23 meta-análises mostrou que a suplementação de vitamina D reduziu as concentrações séricas de PCR e de MDA, e aumento do GSHNP, sugerindo que essa vitamina pode ser considerada uma terapia adjuvante eficaz para melhorar as concentrações de marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo sob diversas condições de saúde, indicando que a vitamina D pode ser considerada uma abordagem terapêutica eficaz no tratamento de diversas doenças inflamatórias.^{197,198}

Nesse sentido, o aumento da atividade do GSHNP e redução das concentrações de MDA observados neste estudo podem ser sugestivos de um estado antioxidante mais favorável nos indivíduos com DII. Esse resultado está alinhado ao estado de remissão da doença; à normalidade de alguns marcadores anti-inflamatórios, como a PCR, tendo vista que em condições de inflamação pode ocorrer aumento de EROs, conseqüentemente, do estresse oxidativo, à adequação das concentrações séricas de vitamina D, ao acompanhamento médico regular desses indivíduos, com intervalos que

variavam de três a seis meses. A diminuição do GSHNP e o aumento do MDA, como marcadores da recidiva da DC, tem sido caracterizado por boa acurácia, superior à da PCR. Além disso, o MDA foi correlacionado positivamente com a atividade clínica e inflamação na DC.¹⁰¹ A interconexão entre esses marcadores pode fornecer “*insights*” sobre o estado inflamatório e redox do organismo.

Em consonância com os resultados encontrados, como normalidade dos marcadores inflamatórios e maior atividade antioxidante e, especialmente, ao quadro de remissão da doença, em que os indivíduos não restringem de forma severa o consumo alimentar, a dieta observada possui potencial anti-inflamatório, indicando maior adesão ao consumo de alimentos considerados anti-inflamatórios. Esses achados destacam a importância de estratégias dietéticas personalizadas para melhorar os desfechos clínicos dos indivíduos com DII. Uma dieta anti-inflamatória está associada ao maior consumo de frutas, verduras, legumes, comumente evitados durante as recidivas, e menor teor de carne, especialmente processadas. O aumento da ingestão de carne vermelha, mas não de outras proteínas animais, está associado a um risco quase cinco vezes maior de recidiva da RCU. Além disso, o elevado consumo de carne vermelha e processada tem sido associado a um risco significativamente aumentado de câncer colorretal, justificando sua diminuição na dieta.¹⁸³ Indivíduos adultos com DII que aderem a dieta anti-inflamatória, limitando lactose, trigo, açúcar refinado e milho, por pelo menos quatro semanas, tiveram redução dos sintomas e diminuição nos escores de atividade clínica.¹⁸⁴ Os efeitos benéficos das intervenções dietéticas refletem na melhora da qualidade de vida do paciente, diminuem a gravidade dos sintomas da doença, como diarreia e dor abdominal, e reduzem a incidência de complicações.¹⁷⁴

Avaliar o impacto da dieta no curso da DII é extremamente complexo, independente do modelo alimentar adotado, pois cada um se baseia no consumo de diversos grupos alimentares, que interagem mutuamente. Existem relatos sobre a eliminação de certos alimentos e nutrientes que podem agravar os sintomas ou manter a remissão da doença, sendo necessário recomendações individualizadas, que levem em consideração o estado nutricional do paciente, sua própria experiência, e o curso da doença.¹⁷⁴

Em relação ao estado nutricional, os resultados observados podem ser explicados pela maior ocorrência de indivíduos em remissão clínica da doença e pelo fato do estudo ter sido realizado em ambiente ambulatorial. Além disso, apesar da inadequação calórica que pode ser atribuída ao método aplicado, e que tem como uma das desvantagens a subestimação ou superestimação do consumo alimentar, é importante considerar que no estágio de remissão, esses indivíduos possuem tendência a reduzir o medo de comer, com maior permissão para os diversos grupos alimentares. Segundo Kelly Lambert *et al.* (2021)¹⁷⁷, a baixa ingestão diária de gordura é menor durante a fase ativa na RCU (55 ± 11 g/dia).

Destaca-se também que a baixa ingestão energética pode influenciar na menor TMB observada nesses indivíduos, refletindo na redução da perda de peso. Além disso, o desbalanço entre as proporções dos macronutrientes observadas nesses indivíduos também pode afetar o metabolismo adequado. Os resultados do presente estudo estão em concordância com a Godala *et al.*^{53, 174} que observaram que a ingestão de energia em indivíduos com DII foi insuficiente e significativamente menor do que no grupo controle (1.575,7 kcal vs. 1.980,2 kcal, $p < 0,001$), não observando diferenças significativas na ingestão de energia entre os indivíduos com DC e RCU (1.540,2 kcal vs. 1.626,1 kcal, respectivamente, $p = 0,0921$).

A associação entre obesidade e as características e evolução das DII é controversa. De acordo com Kredel *et al.* (2014)¹⁶⁶ e Stabroth-Akil *et al.* (2015)¹⁶⁷ indivíduos com DC e IMC > 25 kg/m² apresentam atividade de doença menos extensa e menor probabilidade de recidiva da doença do que aqueles com IMC < 25 kg/m², sugerindo efeito protetor do aumento do IMC na gravidade da doença. Por outro lado, outros estudos afirmam que indivíduos com maior IMC têm maior chance de apresentarem manifestações extra-intestinais, como artralgias, eritema nodoso e artrite inflamatória,¹⁶⁸ além de taxa mais alta de uso de corticosteroides, imunomoduladores, anti-TNF e cirurgias relacionadas às DII nos indivíduos com DC em comparação RCU, indicando que a

obesidade pode contribuir mais para a patogênese da DC do que a RCU.¹⁶⁹ Além disso, a obesidade foi associada à menor resposta aos tratamentos anti-TNF em indivíduos com RCU, mas não com aqueles com DC.¹⁷⁰ Os resultados do presente estudo são semelhantes aos encontrados por Principi *et al.* (2018)¹⁷¹, envolvendo 150 indivíduos com DII (84 com DC e 66 com RCU), em remissão clínica, e 100 participantes saudáveis, que também relatou IMC homogêneo entre os grupos DII e CTL.

No entanto, destaca-se que o IMC não avalia a real distribuição dos componentes corporais e como eles podem afetar a saúde dos indivíduos com DII, mostrando a importância do uso de métodos de avaliação da composição corporal, a exemplo da bioimpedância elétrica (BIA),¹²⁵ utilizada nesse estudo, como uma ferramenta mais precisa para avaliação nutricional.

Nesse contexto, é importante considerar que as alterações relacionadas à inadequação da quantidade e distribuição da gordura corporal e massa magra, observadas nos parâmetros de composição corporal dos indivíduos com DII deste estudo, podem resultar em desfechos clínicos desfavoráveis, refletindo na menor resposta aos tratamentos com imunobiológicos, em concentrações mais altas de IL-6 e TNF séricos, na menor probabilidade de alcançar remissão clínica ou endoscópica sem uso de corticosteroides, bem como ao menor prazo para readmissão dentro de um ano, independentemente da gravidade da doença.^{172,173}

Adicionalmente, os déficits de massa magra também podem estar associados com o aumento da morbidade, incluindo perda de força muscular, alteração do metabolismo energético e aumento da suscetibilidade a infecções. Destaca-se, ainda, que a massa magra parece desempenhar um papel mais significativo do que o peso equivalente de gordura, aplicando estresse aos ossos e, assim, contribuindo para a deposição óssea.²⁰⁶ Uma análise de estudos transversais e longitudinais envolvendo indivíduos com DII, evidenciou que o peso corporal e a massa magra se correlacionam com a densidade mineral óssea (DMO).²⁰⁷

Portanto, a perda de massa muscular magra em indivíduos com DII pode ter significado clínico, dada a sua associação com DMO, diminuição da força, aumento da morbidade, fadiga e redução da qualidade de vida. Isto é particularmente relevante dado que as pessoas com DII têm uma esperança de vida normal e são afetadas por doenças crônicas desde tenra idade.²⁰⁸

Outro aspecto que deve receber maior atenção durante o acompanhamento clínico desses indivíduos é o aumento da AGV, uma vez que o tecido adiposo mesentérico tem sido considerado como um órgão endócrino ativo e dinâmico, capaz de secretar hormônios (leptina, adiponectina e resistina) e moléculas imunomoduladoras (TNF- α , IL-6, IL-8 e PCR) que desempenham papéis críticos na regulação de inflamação, o que pode contribuir para a exacerbação da inflamação nos indivíduos com DII.²⁰⁹ É importante observar que a gordura mesentérica em indivíduos com DC é um “depósito” distinto de tecido adiposo, caracterizado por propriedades imunológicas únicas.²¹⁰ O índice de gordura visceral mais alto é capaz de aumentar o risco de fenótipos estenosantes/penetrantes em indivíduos com DC.²¹¹ Nesse contexto, é relevante considerar o consumo de lipídeos e a AGV, especialmente para as mulheres com DC, uma vez que o aumento da gordura dietética está associado à inflamação da gordura mesentérica, e às concentrações mais elevadas de leptina e adipocitocina, indicando efeitos pró-inflamatórios locais e sistêmicos nesses modelos.¹⁷⁸

O aumento da gordura corporal também está relacionado com as concentrações séricas da vitamina D, podendo agravar o quadro de hipovitaminose, o que, por sua vez, pode aumentar ainda mais o acúmulo de tecido adiposo, gerando um ciclo vicioso.¹⁴⁶ A correlação negativa entre as concentrações de vitamina D e IMC, PGC, AGV e CC observada para os indivíduos com RCU pode estar relacionada com a característica lipossolúvel dessa vitamina, uma vez que o aumento da adiposidade e da capacidade de armazenamento de lipídeos em pessoas com IMC aumentado poderia resultar na maior remoção de vitamina circulante.²⁰⁰

A diminuição das concentrações de vitamina D desencadeia uma resposta no hipotálamo, que por sua vez ativa uma cascata de reações metabólicas que resultam no aumento da sensação de fome e redução do gasto energético. Em contrapartida, outras reações também são ativadas e dentre essas ocorre o aumento do hormônio da paratireoide (PTH), que promove lipogênese e pode modular a

adipogênese por meio da supressão do VDR, que inibe compostos envolvidos na diferenciação e maturação dos adipócitos. Os resultados do presente estudo são similares aos encontrados Manson *et al.* (2019),²⁰¹ que observaram concentrações séricas totais da vitamina D menores em pessoas com IMC mais elevados: baixo peso ($32,3 \pm 0,7$ ng/mL); eutróficos ($32,3 \pm 0,1$ ng/mL), sobrepeso ($30,5 \pm 0,1$ ng/mL); obesidade classe I ($29,0 \pm 0,2$ ng/mL) e obesidade classe II ($28,0 \pm 0,2$ ng/mL).

Na DII adulta, as alterações na composição corporal são mais pronunciadas em indivíduos com DC e são caracterizadas por reduções nos compartimentos relacionados às proteínas (massa livre de gordura e massa magra) em comparação com populações de controle saudáveis, essas alterações não são acompanhadas por um IMC baixo. Os principais indutores destas mudanças são multifatoriais, como alterações no metabolismo devido à atividade inflamatória crônica, redução da ingestão calórica, má absorção e terapias concomitantes, como glicocorticosteroides.²¹² O conhecimento desses fatores contribui para a escolha de estratégias de tratamento adequadas para melhorar a composição corporal e prognóstico desses indivíduos.²¹¹ No entanto, apesar do forte interesse em torno da composição corporal nas DII, ainda não existem valores de corte estabelecidos para definir a faixa normal para os índices de músculo esquelético e gordura nesses indivíduos.²¹³ Assim, para melhor incorporar a avaliação da composição corporal no manejo clínico de rotina da DII, são necessários estudos envolvendo os parâmetros de composição corporal para sanar essa lacuna.

Nesse sentido, ressalta-se a importância do acompanhamento desses indivíduos quanto à concentração da vitamina D, uma vez que eles apresentam maior propensão à deficiência, especialmente durante as fases de atividade clínica, quando a absorção desse micronutriente e o consumo de alimentos fonte estão reduzidos. Nesses casos, pode ser necessário o uso de suplemento dessa vitamina, uma vez que sua inadequação está associada a resultados clínicos desfavoráveis para indivíduos com DII. A suplementação de 12 semanas com 2.000 UI/dia de vitamina D se mostrou eficaz na prevenção da inflamação sistêmica e na redução do índice de atividade da doença em indivíduos com doença ativa de moderada a grave.¹⁹⁴

Algumas limitações desse estudo devem ser apontadas para fins de interpretação dos resultados. O delineamento transversal não permite estabelecer relação temporal entre as variáveis investigadas, o que limita a capacidade de inferir sobre as causas subjacentes às associações observadas. Ausência de outros biomarcadores inflamatórios, como citocinas, transportadores da vitamina D e parâmetros do estresse oxidativo, que contribuiriam para melhor entendimento entre as variáveis estudadas e aprofundamento da discussão dos resultados, bem como a falta de medida da exposição solar e avaliação da cor da pele e estação do ano, importantes para discussão das concentrações da vitamina D sérica. O tamanho amostral e a predominância, não intencional, de indivíduos na fase de remissão da doença, também dificultaram a análise dos resultados. Além disso, a determinação da vitamina D, realizada por um método não considerado padrão-ouro pode ter afetado a precisão das medidas. Quanto aos pontos fortes, destaca-se a avaliação do PID, como uma ferramenta prática e validada para uma população brasileira, ainda não explorada em estudos relacionados às DII, bem como sua relação com marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, presentes nessas doenças.⁵⁵

Nessa perspectiva, recomenda-se que estudos futuros abordem essas lacunas, utilizando desenhos de pesquisa prospectivos, indivíduos com DII nos estágios de remissão e recidiva da doença, a fim verificar as possíveis mudanças nos biomarcadores nos diferentes estágios da doença.

7 CONCLUSÃO

A vitamina D apresentou correlação positiva com a expressão gênica do VDR na DC, indicando o papel essencial dessa vitamina para regulação do seu receptor. Por outro lado, houve correlação negativa com o IMC, PGC, AGV e CC no grupo com RCU, destacando a necessidade de monitoramento e intervenções nutricionais específicas.

Os indivíduos com DII apresentam concentrações séricas adequadas de vitamina D e, o grupo com DC mostrou expressão gênica do VDR semelhante aos controles saudáveis. Associado a esses aspectos, a normalidade de marcadores inflamatórios, a atividade antioxidante positiva e a dieta com potencial anti-inflamatório estão em consonância com a fase de remissão clínica da doença observada nos participantes deste estudo.

8 REFERÊNCIAS

1. Ungaro, R.; Mehandru, S.; Allen, P.B.; Peyrin-Biroulet, L.; Colombel, J.F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756–1770.
2. Sharifi, A.; Nedjat, S.; Vahedi, H.; Veghari, G.; Hosseinzadeh-Attar, M.J. Vitamin D Status and Its Relation to Inflammatory Markers in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Middle East J Dig Dis*. 2018;10:84–89.
3. Bamba, S. et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180036.
4. Goodman, W.A.; Erkkila, I.P.; Pizarro, T.T. Sex matters: Impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:740–754.
5. Zhang, Y.-Z.; Li, Y.-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:91–99.
6. Du S, Li Y, Su Z, Shi X, Johnson NL, Li P, Zhang Y, Zhang Q, Wen L, Li K, et al. Index-based dietary patterns in relation to gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2020;123:964-974.
7. Soltani S, Moslehi N, Hosseini-Esfahani F, Vafa M. The Association Between Empirical Dietary Inflammatory Pattern and Metabolic Phenotypes in Overweight/Obese Adults. *Int J Endocrinol Metab*. 2018 Mar 12;16(2):e60048.
8. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, et al. Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr*. 2016;146(8):1560–70.
9. Norde MM, Tabung FK, Giovannucci EL, Fisberg RM, Rogero MM. Validation and adaptation of the empirical dietary inflammatory pattern across nations: A test case. *Nutrition*. 2020;79(80):110843.
10. Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, Heisler C, Jones JL. Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*. 2019;20;11(6):1388.
11. Domislovic, V.; Vranesic Bender, D.; Barisic, A.; Brinar, M.; Ljubas Kelecic, D.; Rotim, C.; Novosel, M.; Matasin, M.; Krznaric, Z. High Prevalence of Untreated and Undertreated Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Acta Clin Croat*. 2020;59:109–118.
12. Myint A, Sauk JS, Limketkai BN. The role of vitamin d in inflammatory bowel disease: A guide for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(7):539–52.
13. Chen Y-C, Li W-C, Ke P-H, Chen I-C, Yu W, Huang H-Y, Xiong X-J, Chen J-Y. Association between metabolic body composition status and vitamin D deficiency: A cross-sectional study. *Front Nutr*. 2022;9:940183.
14. Vernia F, Valvano M, Longo S, Cesaro N, Viscido A, Latella G. Vitamin d in inflammatory bowel diseases. mechanisms of action and therapeutic implications. *Nutrients*. 2022;14(2):269.
15. Singh, P.; Kumar, M.; Al Khodor, S. Vitamin D deficiency in the gulf cooperation council: Exploring the triad of genetic predisposition, the gut microbiome and the immune system. *Front. Immunol*. 2019;10:1042.
16. Barbalho SM, Goulart RA, Gasparini RG. Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(8):1347-1356.
17. Wimalawansa, S.J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology*. 2019;8:30.

18. Viola, A.; Fiorino, G.; Costantino, G.; Fries, W. Epidemiology and clinical course of late onset inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol.* 2021.
19. Balestrieri, P.; Ribolsi, M.; Guarino, M.P.L.; Emerenziani, S.; Altomare, A.; Cicala, M. Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases. *Nutrients.* 2020;12:372.
20. Li HL, Wei YY, Li XH, Zhang SS, Zhang RT, Li JH, et al. Diosmetin has therapeutic efficacy in colitis regulating gut microbiota, inflammation, and oxidative stress via the circ-Sirt1/Sirt1 axis. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43(4):919-932.
21. Tian, T.; Wang, Z.; Zhang, J. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:4535194.
22. Ganai-vonarburg SC, Duerr CU. A interação da microbiota intestinal e das células linfóides inatas na saúde e na doença ao longo da vida. *Imunologia.* 2020;159(1).
23. Agus, A.; Planchais, J.; Sokol, H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23:716–724.
24. Jarmakiewicz-Czaja S, Piątek D, Filip R. The Influence of Nutrients on Inflammatory Bowel Diseases. *J Nutr Metab.* 2020;2020:2894169.
25. Baumgart DC, Sandborn WJ. Doença inflamatória intestinal: aspectos clínicos e terapias estabelecidas e em evolução. *Lanceta.* 2007;369(9573):1641-1657.
26. Alamdari-Palangi, V.; Vahedi, F.; Shabaninejad, Z.; Dokeneheifard, S.; Movehedpour, A.; Taheri-Anganeh, M.; Savardashtaki, A. microRNA in inflammatory bowel disease at a glance. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;32:140–148.
27. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multiômica do ecossistema microbiano intestinal em doenças inflamatórias intestinais. *Natureza.* 2019;569:es655-662.
28. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(2):313-321.e2.
29. Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochemia Medica.* 2013;23(1):28-42.
30. Mirsepasi-Lauridsen HC, Vrankx K, Engberg J, et al. Disease-Specific Enteric Microbiome Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine.* 2018;5:304.
31. Sahoo DK, Heilmann RM, Paital B, Patel A, Yadav VK, Wong D, Jergens AE. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Front Endocrinol.* 2023 Dec 29;14:1217165.
32. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:17–30.
33. Lewis JD, Parlett LE, Jonsson Funk ML, Brensinger C, Pate V, Wu Q, Dawwas GK, Weiss A, Constant BD, McCauley M, Haynes K, Yang JY, Schaubel DE, Hurtado-Lorenzo A, Kappelman MD. Incidence, Prevalence, and Racial and Ethnic Distribution of Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Gastroenterology.* 2023 Nov;165(5):1197-1205.e2.
34. Balderramo D, Trakal J, Herrera Najum P, Vivas M, Gonzalez R, Benavidez A, López Villa D, Daino D, Raiden K, Germán A, Corzo MA, Ponce de León J, Ferrer L, Germán C, Bálzola S, Idoeta A, Zárate F, Defagó MR. High ulcerative colitis and Crohn's disease ratio in a population-based registry from Córdoba, Argentina. *Dig Liver Dis.* 2021;53(7):852-857.
35. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2021;18(1):56-66.

36. P.G. Kotze, F.E. Underwood, A.O.M.C. Damião, et al. Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:304-312.
37. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, Leong RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2019 Dec 21;25(47):6866-6875.
38. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. A globalização da doença inflamatória intestinal: incidência e prevalência da doença inflamatória intestinal no Brasil. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023;35(4):259-264.
39. Gasparini RG, Sassaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11(1):423–429.
40. Larsen L, Karachalia Sandri A, Fallingborg J, Jacobsen BA, Jacobsen HA, Bøgsted M, Drewes AM, Jess T. Has the Incidence of Inflammatory Bowel Disease Peaked? Evidence From the Population-Based NorDIBD Cohort 1978–2020. *Am J Gastroenterol.* 2023 Mar;118(3):501-510.
41. Park, Jihye, et al. "The global, regional, and national burden of inflammatory bowel diseases, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019." *Dig Liver Dis.* 2023.
42. Sepidarkish M., Farsi F., Akbari-Fakhrabadi M., Namazi N., Almasi-Hashiani A., Hagiagha A.M., Heshmati J. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2019;139:141–152.
43. Nuskiewicz, J.; Woźniak, A.; Szewczyk-Golec, K. Ionizing Radiation as a Source of Oxidative Stress—The Protective Role of Melatonin and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5804.
44. Martin-Gorgojo, Y. Gilaberte, E. Nagore. Vitamin D and skin cancer: an epidemiological, patient-centered update and review. *Nutrients.* 2021;13.
45. Reboul. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. *Food Funct.* 2015;6:356-362.
46. M.R. Meza-Meza, A.I. Ruiz-Ballesteros, U. de la Cruz-Mosso. Functional effects of vitamin D: from nutrient to immunomodulator. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020.
47. Emilio Sosa-Díaz, Estefani Yaquelin Hernández-Cruz, José Pedraza-Chaverri, The role of vitamin D on redox regulation and cellular senescence, *Free Radical Biol Med.* 2022;193(Part 1):253-273.
48. Jain SK, Parsanathan R, Levine SN, Bocchini JA, Holick MF, Vanchiere JA. The potential link between inherited G6PD deficiency, oxidative stress, and vitamin D deficiency and the racial inequities in mortality associated with COVID-19. *Free Radical Biol Med.* 2020;161:84-91.
49. Triantos C, Aggeletopoulou I, Mantzaris GJ, Mouzaki A. Molecular basis of vitamin D action in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2022 Aug;21(8):103136.
50. Y. Wang, J. Zhu, H.F. DeLuca. Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;523(1):123-133.
51. Fantini, C.; Corinaldesi, C.; Lenzi, A.; Migliaccio, S.; Crescioli, C. Vitamin D as a Shield against Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 4546
52. Arnson, Y.; Amital, H.; Shoenfeld, Y. Vitamin D and autoimmunity: New aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1137–1142.
53. L. Bartik, G.K. Whitfield, M. Kaczmarska, C.L. Lowmiller, E.W. Moffet, J.K. Furmick, et al. Curcumin: a novel nutritionally derived ligand of the vitamin D receptor with implications for colon cancer chemoprevention. *J. Nutr. Biochem.* 2010 Dec 1;21(12):1153-1161

54. Bakke, D.; Chatterjee, I.; Agrawal, A.; Dai, Y.; Sun, J. Regulation of Microbiota by Vitamin D Receptor: A Nuclear Weapon in Metabolic Diseases. *Nucl. Receptor. Res.* 2018;5:101377.
55. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF et al (2008) Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29(6):726–776.
56. Lu D, Lan B, Din Z, Chen H, and Chen G, “A vitamin D receptor agonist converts CD4+ T cells to Foxp3+ regulatory T cells in patients with ulcerative colitis,” *Oncotarget.* 2017;8(32).
57. Lanteri P, Lombardi G, Colombini A, Banfi G. Vitamin D in exercise: Physiologic and analytical concerns. *Clin Chim Acta.* 2013;415:45–53.
58. S.K. Jain, R. Parsanathan, A.E. Achari, P. Kanikarla-Marie, J.A. Bocchini Jr. Glutathione stimulates vitamin D regulatory and glucose-metabolism genes, lowers oxidative stress and inflammation, and increases 25-hydroxy-vitamin D levels in blood: a novel approach to treat 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Antioxidants Redox Signal.* 2018;29(17):1792-1807.
59. Binkley N, Sempos CT. Standardizing vitamin D assays: The way forward. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1709–14.
60. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53–8.
61. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930.
62. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. “Vitamin D supplementation guidelines” *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125–135 IN:
63. Francis R., Aspray T., Bowring C., Fraser W., Gittoes N., Javaid M., Macdonald H., Patel S., Selby P., Tanna N. National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas.* 2015;80:119–121.
64. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1986;63(4):954–959 IN: Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol.* 2019 Apr;119(4):825-839.
65. Nielsen, O.H.; Rejnmark, L.; Moss, A.C. Role of vitamin D in the natural history of inflammatory bowel disease. *J. Crohn’s Colitis* 2018;12:742–752.
66. Cantorna MT, Rogers CJ, Arora J. Aligning the Paradoxical Role of Vitamin D in Gastrointestinal Immunity. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30:459-466.
67. Alrefai, D.; Jones, J.; El-Matary, W.; Whiting, S.J.; Aljebreen, A.; Mirhosseini, N.; Vatanparast, H. The association of vitamin D status with disease activity in a cohort of crohn’s disease patients in Canada. *Nutrients* 2017;9:1112.
68. Mentella, M.C.; Scaldaferri, F.; Pizzoferrato, M.; Gasbarrini, A.; Miggiano, G.A.D. The Association of Disease Activity, BMI and Phase Angle with Vitamin D Deficiency in Patients with IBD. *Nutrients* 2019;11:2583.
69. Gubatan, J.; Mitsuhashi, S.; Zenlea, T.; Rosenberg, L.; Robson, S.; Moss, A.C. Low Serum Vitamin D During Remission Increases Risk of Clinical Relapse in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15:240.e1–246.e1.

70. Fabisiak, N.; Fabisiak, A.; Watala, C.; Fichna, J. Fat-soluble vitamin deficiencies and inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017;51:878–889.
71. Schäffler, H.; Schmidt, M.; Huth, A.; Reiner, J.; Glass, Ä.; Lamprecht, G. Clinical factors are associated with vitamin D levels in IBD patients: A retrospective analysis. *J. Dig. Dis.* 2018;19:24–32.
72. Valvano M, Magistrone M, Cesaro N, Carlino G, Monaco S, Fabiani S, et al. Effectiveness of vitamin d supplementation on disease course in inflammatory bowel disease patients: Systematic review with meta-analysis. *Inflammation Bowel Dis.* 2022;izac253.
73. Lomer, M.C.E.; Wilson, B.; Wall, C.L. British Dietetic Association consensus guidelines on the nutritional assessment and dietary management of patients with inflammatory bowel disease. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2023;36:336–377.
74. Rojano-Ortega D, Berral-de la Rosa FJ. Effects of vitamin D supplementation on muscle function and recovery after exercise-induced muscle damage: A systematic review. *Principles Nutr Diet.* 2023;36(3):1068-107
75. Hysa E, Lercara A, Cere A, et al. Temporomandibular disorders in immune-mediated rheumatic diseases of the adult: a systematic review. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. WB Saunders; 2023:152215.
76. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426-31.
77. Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, John B, Chhabra R, May E. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2017;23:4879-91.
78. Nowak JK, Kalla R, Satsangi J. Current and emerging biomarkers for ulcerative colitis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2023 Jul-Dec;23(12):1107-1119.
79. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11246–59.
80. Chen, P.; Zhou, G.; Lin, J.; Li, L.; Zeng, Z.; Chen, M.; Zhang, S. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front. Med.* 2020;7:123.
81. Fengming Y, Jianbing W. Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Dis Mark.* 2014;2014:710915.
82. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Dig Dis.* 2021;39(3):190-203.
83. Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2023;104(1):30-41.
84. Sox HC, Liang MH. Diagnostic decision: the erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med.* 1986;104(4):515–23.
85. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology* 2007;12:353-7.
86. Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, Hopkins RB, Levine M, Richter T, Budden A. Comparative Value of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) Testing in Combination Versus Individually for the Diagnosis of Undifferentiated Patients With Suspected Inflammatory Disease or Serious Infection: A Systematic Review and Economic Analysis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Nov.

87. Yoon J.Y., Park S.J., Hong S.P., Kim T.I., Kim W.H., Cheon J.H. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2014;59:829–837.
88. Katsaros M, Paschos P, Giouleme O. Red cell distribution width as a marker of activity in inflammatory bowel disease: a narrative review. *Ann Gastroenterol.* 2020 Jul-Aug;33(4):348-354. doi: 10.20524/aog.2020.0486. Epub 2020 May 10.
89. Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(10):1811-1819.
90. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:628–632.
91. Agarwal S. Red cell distribution width, inflammatory markers and cardiorespiratory fitness: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Indian Heart J.* 2012;64:380–7.
92. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Learning more and spending less with neglected laboratory parameters: the paradigmatic case of red blood cell distribution width. *Acta Biomed* 2017; 87: 323-8.
93. Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Andrés Juan C, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Superoxide Anion Chemistry—Its Role at the Core of the Innate Immunity. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1841.
94. Dresen E, Pimiento JM, Patel JJ, Heyland DK, Rice TW, Stoppe C. Overview of oxidative stress and the role of micronutrients in critical illness. *Comprehensive Nutritional Therapy - Tactical Approaches in 2022.* 2023 Feb;47(S1):S38-S49
95. Begum N, Kawser M, Sadi SKS, Tarafdar MA, Islam SN. Suplementação de vitamina D no alívio do estresse oxidativo entre diabéticos tipo 2. *J Brit Estud Multidiscip Avanç.* 2023;4(1):29–37.
96. de las Heras N, Martín Giménez VM, Ferder L, Manucha W, Lahera V. Implications of Oxidative Stress and Potential Role of Mitochondrial Dysfunction in COVID-19: Therapeutic Effects of Vitamin D. *Antioxidants.* 2020;9(9):897.
97. Krzystek-Korpacka M, Kempinski R, Bromke MA, Neubauer K. Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2020 Aug 17;10(8):601.
98. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;6:183.
99. Lewandowski Ł, Kepinska M, Milnerowicz H. Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase activity by selected environmental xenobiotics. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018;58:105-113.
100. Zhang Q, Tao H, Lin Y, Hu Y, An H, Zhang D, Feng S, Hu H, Wang R, Li X, Zhang J. A superoxide dismutase/catalase mimetic nanomedicine for targeted therapy of inflammatory bowel disease. *Biomaterials.* 2016 Oct;105:206-221.
101. Szczeklik, K.; Krzyściak, W.; Cibor, D.; Domagała-Rodacka, R.; Pytko-Polończyk, J.; Mach, T.; Owczarek, D. Markers of Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in the Serum and Saliva of Patients with Active Crohn Disease. *Polish Arch. Intern. Med.* 2018, 128, 362–370.
102. Piwkowska A., Rogacka D., Audzeyenka I., Jankowski M., Angielski S. High glucose concentration affects the oxidant-antioxidant balance in cultured mouse podocytes. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2011;112(6):1661–1672.
103. Arnhold, J. The Dual Role of Myeloperoxidase in Immune Response. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 8057.

104. Winterbourn CC, Chaleira AJ. Reações redox e morte microbiana no fagossomo de neutrófilos. *Sinal Redox Antioxidante* (2013) 18:642–60.
105. Belal Chami, Nathan J.J. Martin, Joanne M. Dennis, Paul K. Witting. Myeloperoxidase in the inflamed colon: A novel target for treating inflammatory bowel disease. *Arch Biochem Biophys*. 2018;645:61-71.
106. Masoodi I, Kochhar R, Dutta U, et al. Fecal lactoferrin, myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(11):1768-1774.
107. Saiki T. Myeloperoxidase concentrations in the stool as a new parameter of inflammatory bowel disease. *Kurume Med J*. 1998;45(1):69–73.
108. Opara EC. Oxidative stress. *Dis Mon*. 2006;52:183–98.
109. Carlstrom M, Montenegro MF. Therapeutic value of stimulating the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway to attenuate oxidative stress and restore nitric oxide bioavailability in cardiorenal disease. *J Intern Med*. 2019 Jan;285(1):2-18.
110. Bhattacharyya, A., R. Chattopadhyay, S. Mitra, and S.E. Crowe. 2014. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews* 94 (2): 329–354.
111. Guevara J, Iwanejko A, Dembinska-Kiec A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, Golabek I, Bartus S, Malczewska-Malec M, Szczudlik A. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta*. 1998;274:177-188.
112. Saijo F, Milsom AB, Bryan NS, Bauer SM, Vowinkel T, Ivanovic M, Andry C, Granger DN, Rodriguez J, Feelisch M. On the dynamics of nitrite, nitrate and other biomarkers of nitric oxide production in inflammatory bowel disease. *Nitric Oxide*. 2010;22(2):155-167.
113. Goulart RA, Barbalho SM. Can vitamin D induce remission in patients with inflammatory bowel disease? *Ann Gastroenterol*. 2022 Mar-Apr;35(2):140-149.
114. Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, Paes R. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. *Nutrients*. 2023 Feb 2;15(3):769.
115. Atanasovska E, Petrusevska M, Zendelovska D, Spasovska K, Stevanovikj M, Kasapinova K, Gjorgjievska K, Labachevski N. Vitamin D levels and oxidative stress markers in patients hospitalized with COVID-19. *Redox Rep*. 2021 Dec;26(1):184-189.
116. Omar HS, Taha FM, Fouad S, Ibrahim FA, El Gendy A, Bassyouni IH, El-Shazly R. The association between vitamin D levels and oxidative stress markers in Egyptian Behcet's disease patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 15;17(1):264.
117. Nakamura M, Kim SK, Lee HS, Kim BJ, Park JH, Hwang SW, Yang DH, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Park SH. The Clinical Features of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Obesity. *JOUR*. 2021 Aug 2;2021:9981482.
118. Fitzpatrick JA, Melton SL, Yao CK, et al. Dietary management of adults with IBD — the emerging role of dietary therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19:652–669.
119. Michalak A, Kasztelan-Szczerbińska B, Cichoż-Lach H. Impact of Obesity on the Course of Management of Inflammatory Bowel Disease-A Review. *Nutrients*. 2022 Sep 25;14(19):3983.
120. Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Surmiak M, Magierowski M, Sliwowski Z, et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules*. 2019;9.
121. Rowan CR, McManus J, Boland K, O'Toole A. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:2305–2319.

122. Greuter T, Porchet F, Braga-Neto MB, Rossel JB, Biedermann L, Schreiner P, Scharl M, Schoepfer AM, Safroneeva E, Straumann A, Rogler G, Vavricka SR. Impact of obesity on disease activity and disease outcome in inflammatory bowel disease: Results from the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *United European Gastroenterol J*. 2020 Dec;8(10):1196-1207.
123. Khakoo N, Ioannou S, Vedantam S, Pearlman M. Impact of Obesity on Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2022 Feb 12;24.
124. Ryan, E.; McNicholas, D.; Creavin, B.; Kelly, M.E.; Walsh, T.; Beddy, D. Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm. Bowel Dis*. 2019, 25,67–73.
125. Sandall AM, Wall CL, Lomer MCE. Nutrition assessment in Crohn's disease using anthropometric, biochemical, and dietary indexes: A narrative review. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(4):624-640.
126. Kahn H. S., Bullard K. M., Barker L. E., Imperatore G. Differences between adiposity indicators for predicting all-cause mortality in a representative sample of United States non-elderly adults. *PLoS One*. 2012;7.
127. Kaazan, P.; Seow, W.; Yong, S.; Heilbronn, L.K.; Segal, J.P. The Impact of Obesity on Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines* 2023, 11, 3256.
128. Johnson A.M., Loftus E.V. Obesity in inflammatory bowel disease: A review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD. *Saudi J. Gastroenterol*. 2021;27:183–190.
129. Garlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry IS, Souza GC, Clausell NO. Ângulo de fase e mortalidade: uma revisão sistemática. *J Eur Nutr Clin*. 2019;73(4):495-508.
130. Llames L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Values of the phase angle by bioelectrical impedance; nutritional status and prognostic value. *Nutr Hosp*. 2013; 28(2):286–295.
131. Cioffi I, Marra M, Imperatore N, Pagano MC, Santarpia L, Alfonsi L, Testa A, Sammarco R, Contaldo F, Castiglione F, Pasanisi F. Assessment of bioelectrical phase angle as a predictor of nutritional status in patients with Crohn's disease: A cross sectional study. *Clin Nutr*. 2020;39(5):1564-1571.
132. Pereira MMEE, Queiroz MDSCE, Albuquerque NMC, Rodrigues J, Wiegert EMM, Calixto-Lima L, Oliveira LC. The prognostic role of phase angle in advanced cancer patients: a systematic review. *Nutr Clin Pract*. 2018 Dec;33(6):813-824.
133. Inglis JE, Fernandez ID, van Wijngaarden E, Culakova E, Reschke JE, Kleckner AS, Lin PJ, Mustian KM, Peppone LJ. Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Phase Angle and Physical Function in Patients with Prostate Cancer on ADT. *Nutr Cancer*. 2021;73(10):1882-1889.
134. Barrea L, Muscogiuri G, Laudisio D, Somma CD, Salzano C, Pugliese G, Alteriis G, Colao A, Savastano S. Phase Angle: A Possible Biomarker to Quantify Inflammation in Subjects with Obesity and 25(OH)D Deficiency. *Nutrients*. 2019;11:1747. ⁶⁴
135. Cederholm, T.; Barazzoni, R.; Austin, P.; Ballmer, P.; Biolo, G.; Bischoff, S.C.; Compher, C.; Correia, I.; Higashiguchi, T.; Holst, M.; et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr*. 2017, 36, 49–64.
136. Girgis, CM. Vitamina D e músculo esquelético: papéis emergentes no desenvolvimento, anabolismo e reparação. *Calcif Tecido Int*. 2020. janeiro; 106(1): 47–57.
137. Dzik, KP, Kaczor, JJ. Mecanismos da vitamina D na função do músculo esquelético: estresse oxidativo, metabolismo energético e estado anabólico. *Eur J Appl Physiol*. 2019. abril; 119(4): 825–839.
138. Mielgo-Ayuso J, Calleja-Gonzalez J, Urdampilleta A, et al. Efeitos da suplementação de vitamina D nos valores hematológicos e na recuperação muscular em remadores tradicionais masculinos de elite. *Nutrients*. 2018 Dec 12;10(12):1968

139. Kim SH, Kim YS, Lee SH, Lee HM, Yoon WE, Kim SH, Myung HJ, Moon JS. Evaluation of nutritional status using bioelectrical impedance analysis in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2022 Jul;20(3):321-328.
140. Stromsnes K, Correias AG, Lehmann J, Gambini J, Olaso-Gonzalez G. Anti-Inflammatory Properties of Diet: Role in Healthy Aging. *Biomedicines.* 2021 Jul 30;9(8):922.
141. Szilagyi A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin J Gastroenterol.* 2020 Apr;13(2):139-152.
142. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36:321–47.
143. Kinger M, Kumar S, Kumar V. Some Important Dietary Polyphenolic Compounds: An Anti-inflammatory and Immunoregulatory Perspective. *Mini-Rev Med Chem.* 2017;17(1):1.
144. Kumar, N.; Goel, N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol. Rep.* 2019, 24.
145. Hoensch, H. P., and Weigmann, B. (2018). Regulation of the Intestinal Immune System by Flavonoids and its Utility in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *World J. Gastroenterol.* 24(8), 877–881.
146. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Supp.* 2019;9:20-31.
147. Zheng, Y.; Li, Y.; Satija, A.; Pan, A.; Sotos-Prieto, M.; Rimm, E.; Willett, W.C.; Hu, F.B. Association of changes in red meat consumption with total and cause-specific mortality among US women and men: Two prospective cohort studies. *BMJ* 2019, 365.
148. Yao, C.K.; Muir, J.G.; Gibson, P.R. Review article: Insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016, 43, 181–196.
149. Clonan, A.; Roberts, K.E.; Holdsworth, M. Socioeconomic and demographic drivers of red and processed meat consumption: Implications for health and environmental sustainability. *Proc. Nutr. Soc.* 2016, 75, 367–373.
150. Peters, V. Western and carnivorous dietary patterns are associated with greater likelihood of inflammatory bowel disease in a large prospective population-based cohort. In *Towards Dietary Assessment and Interventions for Patients with Inflammatory Bowel Disease*; Ridderprint BV: Groningen, The Netherlands, 2021; pp. 47–76.
151. Norde MM, Tabung FK, Giovannucci EL, Fisberg RM, Rogero MM. Validation and adaptation of the empirical dietary inflammatory pattern across nations: A test case. *Nutrition.* 2020; 79(80):110843.
152. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. *N Engl J Med.* 1987.
153. Best WR, et al., "Development of a Crohn's disease activity index." *Gastroenterology* 70:439-444, 1976.
154. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(9):920e4.
155. Willett, W.C., Stampfer, M.J., 1986. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am. J. Epidemiol.* 124, 17–27.
156. Willett WC, Howe GR, Kushi LW. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(4): 1220S-1228S.
157. Willett WC. *Nutritional epidemiology.* 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998.

158. INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes. Washington: National Academies Press, 2011.
159. Soares NT, Penha EDS, Moura PS. Análise da Adequação do Consumo Alimentar de Grupos. In: Soares NT, Maia FMM (eds.). Avaliação do Consumo Alimentar: recursos teóricos e aplicação das DRIs. Rio de Janeiro: Medbook; 2013. pág. 151-176.
160. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Analytical biochemistry* 1982;126(1), 131-138.
161. Romitelli F, Santini SA, Chierici E, Pitocco D, Tavazzi B, Amorini AM, et al. Comparison of nitrite/nitrate concentration in human plasma and serum samples measured by the enzymatic batch Griess assay, ion-pairing HPLC and ion-trap GC-MS: the importance of a correct removal of proteins in the Griess assay. *J Chromatogr, B: Anal Technol Biomed Life Sci* 2007;851(1-2):257-67.
162. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968;25(1):192-205.
163. Das K, Samanta L, Chainy GBN. A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase using nitrite formation by superoxide radicals. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 2000;37:201-204.
164. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol.* 1982;78(3):206-209.
165. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry.* 1979;95(2):351-358.
166. Kredel LI, Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol.* 2014;5:462.
167. Stabroth-Akil D, Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, Kruis W. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:237–42.
168. Singla MB, Eickhoff C, Betteridge J. Extraintestinal manifestations are common in obese patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1637–42.
169. Dave S, Beniwal-Patel P. As estratégias de manejo da obesidade variam em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Inflamação intestinal.* 2023 fevereiro;29(Suplemento 1):S65-S66.
170. Dai ZH, Xu XT, Ran ZH. Associations Between Obesity and the Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agents in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Literature Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020 Aug;54(8):729-741.
171. Principi M. Differences in dietary habits between patients with inflammatory bowel disease in clinical remission and a healthy population. *Ann. Gastroenterol.* 2018, 31, 469–473.
172. Yarur AJ, Bruss A, Moosreiner A, Beniwal-Patel P, Nunez L, Berens B, Colombel JF, Targan SR, Fox C, Melmed GY, Abreu MT, Deepak P. Higher Intra-Abdominal Visceral Adipose Tissue Mass Is Associated With Lower Rates of Clinical and Endoscopic Remission in Patients With Inflammatory Bowel Diseases Initiating Biologic Therapy: Results of the Constellation Study. *Gastroenterology.* 2023.
173. Liu S, Tian Z, Jiang Y, Ding X, Jin S, Jing X. Low Muscle Mass Is Associated with Readmission for Inflammatory Bowel Disease. *Turk J Gastroenterol.* 2023 Feb;34(2):108-117.
174. Godala M, Gaszyńska E, Walczak K, Małeczka-Wojcieszko E. Habitual Dietary Intake and Adherence to Dietary Guidelines of Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol. Insights* 2024, 15, 69-86.

175. Vidal-Lletjós S, Beaumont M, Tomé D, et al. Dietary protein and amino acid supplementation in inflammatory bowel disease course: What impact on the colonic mucosa? *Nutrients*. 2017;9:1-16.
176. Tan Y, Peng L, Wen L, Yang L, Zhu Y, Lai Y, Liu X, Liu F. Correlations of Inflammatory Cytokines in the Intestinal Mucosa, Serum Inflammation, Oxidative Stresses and Immune Changes with Vitamin Deficiency in Ulcerative Colitis Patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022 Jul 31;68(7):101-106.
177. Kelly Lambert, Daniel Pappas, Chiara Miglioretto, Arefeh Javadpour, Hannah Reveley, Laura Frank, Michael C. Grimm, Dorit Samocha-Bonet, Georgina L. Hold. Systematic review with meta-analysis: dietary intake in adults with inflammatory bowel disease. *Alimentos Pharmacol Ther*. 2021;54:742–754.
178. Paik J, Fierce Y, Treuting PM, Brabb T, Maggio-Price L. High-fat diet-induced obesity exacerbates inflammatory bowel disease in genetically susceptible Mdr1a^{-/-} male mice. *J Nutr*. 2013;143(8):1240-1247.
179. Padovani RM, et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr*. 2006;19:741-760.
180. Kiasat A, Rautiainen S, Prast-Nielsen S, Engstrand L, Schuppe-Koistinen I, Gustafsson UO, Löf Granström A. Evaluation of plasma short-chain fatty acid levels as markers for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58(11):1246-1252.
181. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR, Gasche C, Silverberg MS, Mahadevan U, Boneh RS, et al. Dietary Guidance from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020, 18, 1381–1392.
182. Vidarsdottir JB, Johannsdottir SE, Thorsdottir I, Björnsson E, Ramel A. A cross-sectional study on nutrient intake and status in inflammatory bowel disease patients. *Nutr. J*. 2016;15:219. doi: 10.1186/s12937-016-0178-5.
183. Cornet N, Battat R. Diet, Deficiencies, and Inflammatory Bowel Diseases: a Comprehensive Review. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2023;21:157–171.
184. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitt GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J*. 2014;13(5):5.
185. Leskovar D, Meštrović T, Barešić A, Kraljević I, Panek M, Čipčić Paljetak H, et al. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease - Assessing Therapeutic and Preventive Potential of Supplementation and Food Fortification. *Food Technol Biotechnol*. 2018;56: 455–463.
186. Hassanshahi M, Anderson PH, Sylvester CL, Stringer AM. Current evidence for vitamin D in intestinal function and disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244: 1040–1052.
187. Aggeletopoulou I, Tsounis EP, Mouzaki A, Triantos C. Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023 Jun 14;28(6):116.
188. Mellany Zepeda, Julio Pérez, Carlos Doepking. Suplementación con vitamina D en enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión narrativa. *Medwave* 2022;22(1):002525.
189. Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Michalak M, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. The associations between vitamin D, bone mineral density and the course of inflammatory bowel disease in Polish patients. *Pol. Arch. Intern. Med*. 2022, 132, 16329.

190. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: Association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* (2019) 50(11-12):1146–58.
191. Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI, Kift R, Durkin MT, Allan D, O'Brien SJ, Vail A, Berry JL. Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient ($> \text{or } = 20 \text{ ng ml}^{-1}$) but not the proposed optimal ($> \text{or } = 32 \text{ ng ml}^{-1}$) 25(OH)D levels at UK latitudes. *J Invest Dermatol*. 2010 May;130(5):1411-8.
192. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M.Z., Mäkitie O., et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016;101:394–415.
193. Ananthakrishnan A.N., Cagan A., Cai T., Gainer V.S., Shaw S.Y., Churchill S., Karlson E.W., Murphy S.N., Kohane I., Liao K.P., et al. Common genetic variants influence circulating vitamin D levels in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis*. 2015;21:2507–2514.
194. Karimi S, Tabataba-Vakili S, Ebrahimi-Daryani N, Yari Z, Karimi A, Hedayati M, Hekmatdoost A. Inflammatory biomarkers response to two dosages of vitamin D supplementation in patients with ulcerative colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020.
195. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr*. 2015 Jun;38(3):93-4.
196. Yalaki S, Pülüt H. Can red blood cell distribution width (RDW) predict clinical and endoscopic activity in ulcerative colitis patients? *J Surg Med*. 2020;4(4):271-275.
197. Moslemi E, Musazadeh V, Kavyani Z, Naghsh N, Shoura SMS, Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: An umbrella meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022 Dec;186:106484.
198. Medhat E, Rashed L, Abdelgwad M, et al. Exercise enhances the effectiveness of vitamin D therapy in rats with Alzheimer's disease: emphasis on oxidative stress and inflammation. *Metab Brain Dis*. 2020;35:111–120.
199. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-21.
200. Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, Danik J, Bubes V, Copeland T, et al. Association of Body Weight With Response to Vitamin D Supplementation and metabolism. *JAMA Network Open*. 2023;6(1):e2250681.
201. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
202. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. The Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D Status as an International Issue: National Surveys and the Problem of Standardization. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(Suppl 243):32-40.
203. Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW. Standardization of Measurements of 25-Hydroxyvitamin D3 and D2. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):41-49.
204. Mellenthin L, Wallaschofski H, Grotevendt A, Völzke H, Nauck M, Hannemann A.. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism* 2014;63:1056–62.
205. Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency and C-reactive protein: a bidirectional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2023 Feb 8;52(1):260-271. , Hyppönen E.

- Vitamin D deficiency and C-reactive protein: a bidirectional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2023 Feb 8;52(1):260-271.
206. Ding NS, Tassone D, Al Bakir I, Wu K, Thompson AJ, Connell WR, Malietzis G, Lung P, Singh S, Choi CH, Gabe S, Jenkins JT, Hart A. Systematic Review: The Impact and Importance of Body Composition in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022 Sep;16(9):1475–1492.
 207. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013 Aug;38(3):213-25.
 208. Selinger CP, Andrews JM. Mortality in a large Australian metropolitan cohort of ulcerative colitis patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26(Suppl. 4): 56.
 209. Peyrin-Biroulet L, Chamaillard M, Gonzalez F, Beclin E, Decourcelle C, Antunes L, Gay J, Neut C, Colombel JF, Desreumaux P. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander?. *Gut*. 2007 Apr 1;56(4):577-83.
 210. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1550–7.
 211. Wei H, Yuan Z, Ren K, Jin Y, Ren L, Cao B, et al. Body composition in inflammatory bowel disease. *Arch Iran Med*. 2023;26(3):172-175. doi: 10.34172/aim.2023.26
 212. Thangarajah D, Hyde MJ, Konteti VK, Santhakumaran S, Frost G, Fell JM. Systematic review: body composition in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:142–57.
 213. Gold SL, Raman M, Sands BE, Ungaro R, Sabino J. Review article: putting some muscle into sarcopenia—the pathogenesis, assessment and clinical impact of muscle loss in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023; 57(11):1216–1230.

APENDICE A – QUESTIONÁRIO DE DADOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E NUTRICIONAIS

Coleta marcada: ____/____/____ Hora: ____:____
 Recebeu Coletor: () SIM () NÃO
 Diário Alimentar: () Paciente () Ligação



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
 PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

PROJETO: Microbiota intestinal e sua relação com o consumo alimentar, marcadores inflamatórios, moleculares, metabólicos e do estresse oxidativo em pacientes com doenças inflamatórias intestinais

PARTE 1 – DADOS GERAIS E EPIDEMIOLÓGICOS

Nº

* Circule a opção para cada item

Data da abordagem ↓		Voluntário INICIAIS ⇌	
Data do exame bioquímico ↓		Grupo ⇌	
		1 – DC 2 – RCU	
		Sexo ⇌	
		1 – ♀ Feminino 2 – ♂ Masculino	
		Pesquisador ⇌	
		Qual sua data de nascimento ⇌	
		/ / Idade:	
Qual o seu Endereço ⇌		Zona ⇌	
Bairro ⇌		1 – Rural 2 – Urbana	
- Telefones para contato ⇌		Recado () -	
Qual cidade/UF você mora ⇌		Qual a cidade/UF você nasceu? ⇌	
Na sua casa tem água encanada? ⇌		Na sua casa tem instalações sanitárias: (banheiro/ rede de esgoto)? ⇌	
1 - Sim 2 – Não		1 - Sim 2 – Não	
Renda Familiar ⇌		Quantas pessoas moram na casa ⇌	
1: <1sm 2: 1-2sm 3: 3-4sm 4: 4-5sm 5: >5sm 6: sem renda			
Qual o seu estado civil? ⇌		Qual a sua escolaridade? ⇌	
1 - Casado (a) 2 - Solteiro (a) 3 - Viúvo (a) 4 - Divorciado (a) 5 - União Estável		1 – Sem escolaridade 2 – Ens. fund. incompleto 3 – Ens. fund. completo 4 – Ens. médio incompleto 5 – Ens. médio completo 6 – Superior incompleto 7 – Superior completo 8 – Especialização 9 – Mestrado 10 – Doutorado 11 – Pós-doutorado	
Qual a sua ocupação? ⇌		1: Sem emprego* 2: Autônomo 3: Concursado 4: CLT 5: Estudante	
Na sua opinião, qual a cor da sua pele? ⇌		1 - branca 2 – preta 3 - parda 4 - amarela 5 - indígena	
Teve COVID-19? ⇌		Quando? ⇌	
1 - Sim 2 – Não			
Ficou internado(a)? ⇌		Quanto tempo? ⇌	
1 - Sim 2 – Não			
Se teve, quais medicamentos utilizou? ⇌			
Perguntas exclusivas para as mulheres ♀			
Está grávida? ⇌		Está amamentando? ⇌	
1 - Sim 2 – Não		1 - Sim 2 – Não	
Está na menopausa? ⇌		Com quantos anos entrou na menopausa ?	
1 - Sim 2 – Não			
Faz reposição hormonal? ⇌		Há quanto tempo?	
1 - Sim 2 – Não		1: <1a 2: 1-2a 3: 3-4a 4: 4-5a 6: > 5a	
Usa contraceptivo oral ? ⇌		Qual contraceptivo? ⇌	
1 - Sim 2 – Não			

PARTE 2 – HÁBITOS DE VIDA

Bebida Alcoólica ⇌	1 - Sim 2 – Não * Se sim, qual?	Atividade Física ⇌	1 - Sim 2 – Não * Se sim, qual?	*Tempo ? 1 – menos de 30 min 2 – 30 min 3 – 45min a 1h 4 – 1h a 1:30h 5 – + de 1:30h
	* Frequência 1 – 1x/semana 2 – 2x/semana 3 – 3-4x/semana 4 – 5-7x/semana 5 - socialmente *Quantidade?		*Há quanto tempo pratica? * Frequência 1 – 1x/semana 2 – 2x/semana 3 – 3-4x/semana 4 – 5-7x/semana	
Fuma? ⇌	1 - Sim 2 – Não 3 – Ex-tabagista – Quando Parou? _____			

PARTE 3 – DADOS CLÍNICOS

Possui alguma outra doença? ↓ (Dados do prontuário)		Fez alguma cirurgia recentemente? ↓ (Dados do prontuário)	
1 - Sim 2 – Não Se SIM, qual: 1. Diabetes 2. HAS 3. Renais 4. Hepáticas		1 - Sim 2 – Não Se sim, qual? Você já teve: ↓ 1. AVC 2. Infarto 3. Obstrução arterial periférica 4. Outra: _____ 5 - NÃO	
5. DCV 6. Doença celíaca 7. Intolerância à lactose 8. Outra – Qual? ↓			

PARTE 3 – DADOS CLÍNICOS – Continuação

Qual o seu diagnóstico? ⇒ <i>(Dados do prontuário/exames)</i>		1 – DC 2 – RCU 3 – Não conclusivo					
Quando descobriu a doença? (ANO) ⇒		1. < 1a	2. 1-2a	3. 2-3a	4. 4-5a	5. > 5ª	6. ?
Familiar com a doença (DII)? ⇒	1 - Sim 2 - Não	Parentesco ⇒ P-paterno M-materno		1. Pais 2. Avós (M) (P) 3. Irmãos 4. Tios (M) (P) 5. Primos (M) (P)			
Quais os medicamentos que você usa atualmente? ⇒ <i>(Dados do prontuário)</i>	1 – Mesalazina 2 – Sulfasalazina 3 – Azatioprina 2 – Corticóides 3 – Outro: _____	Está em terapia com anticorpos monoclonais? ⇒ <i>(Dados do prontuário)</i>		1 – Sim 2 – Não 1 – Infliximabe 2 – Adalimumabe 3 – Vedolizumabe 4 – Outro _____ Há quanto tempo usa? _____			
Usa ou usou antibiótico nos últimos 2 meses? ⇒	1 – Sim 2 – Não	Se sim, qual? ⇒		Há quanto tempo? ⇒			
Você tem alergia à medicamentos? ⇒	1 – Sim 2 – Não	Se sim, qual? ⇒					
Usa/usou suplemento pré/pro/simbiótico nos últimos 2 meses? ⇒		1 – Sim 2 – Não *Se sim, qual? _____ Se parou, há quanto tempo? _____					
Usa/USuplemento vitamínico-mineral? ⇒		1 – Sim 2 – Não * Se sim, qual? _____ Se parou, há quanto tempo? _____					
Já fez cirurgia relacionada à DII? ⇒ <i>(Dados do prontuário)</i>	1 - Sim 2 - Não	Qual? ⇒					

PARTE 3.1 – DADOS CLÍNICOS – EXAMES BIOQUÍMICOS *(Dados do prontuário)*

Solicitar para o paciente levar no dia da coleta de sangue ou tirar foto e encaminhar via WhatsApp

PARTE 04 – EXAME ENDOSCÓPICO/HISTOPATOLÓGICO

Dados coletados do resultado do exame endoscópico/histopatológico - Prontuário

PARTE 05 – ATIVIDADE DA DOENÇA

RCU – Escore de Mayo - *(Dados do prontuário)*

Frequência de evacuações	Presença de sangramento retal:	Achados endoscópicos	Avaliação global: desconforto abdominal, bem-estar, PPS, exame físico	Pontuação Final Total	Classificação

DC – Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) - *(Dados do prontuário)*

Média do número de evacuações líquidas ou pastosas	Dor abdominal	Sensação de bem-estar/Estado geral	Número de complicações	Drogas antidiarreicas	Massa abdominal	Hematócrito	% acima ou abaixo do peso corporal habitual	Pontuação Final Total ²	Classificação

PARTE 06 – AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

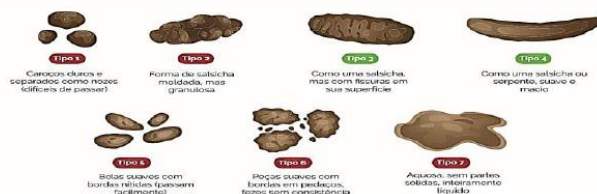
ANTROPOMETRIA			
Altura (m)		CC (cm)	
Peso Atual (Kg)		CQ (cm)	
Peso Usual (Kg) - 1 mês		RCQ = CC/CQ	
IMC (Kg/m ²)		CB	
CP/Circunf. do Pescoço (cm)			

PARTE 07 – ESCALA VISUAL ANALÓGICA (AVA)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Escore do paciente	(1) - 0 a 2: perda de apetite				(2) - 3 a 7: apetite moderado				(3) - 8 a 10: apetite normal			

PARTE 08 – ESCALA DE BRISTOL

Data ⇒



Frequência semanal
 1- Todos os dias
 2- 2x/semana
 3- 3x/semana
 4- 4x/semana
 5- 5x/semana
 6x/semana

Frequência Diária
 1- 1x/dia
 2- 2x/dia
 3- 3x/dia
 4- 4x/dia
 5- 5x/dia
 > 6x/dia

Antes de encerrar a entrevista certifique-se de que todas as questões foram respondidas e marcadas corretamente.

Tentativa 1: _____
 Tentativa 2: _____
 Tentativa 3: _____
 Tentativa 4: _____
 Tentativa 5: _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Página 1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Microbiota intestinal e sua relação com o consumo alimentar, marcadores inflamatórios, moleculares, metabólicos e do estresse oxidativo em pacientes com doenças inflamatórias intestinais

Pesquisador responsável: Prof^a. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira.

Instituição/Departamento: UFPI/ Departamento de Nutrição.

Pesquisadores participantes: Prof^a. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira (86) 8858-1679/ Prof. Dr. José Miguel Luz Parente (86) 9981-3603/ Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva (86) 99863-0484/ Prof. Dr. Emídio Marques de Matos Neto (86) 99420-3553 Me. Mayara Storel Beserra de Moura (86) 9927-4060/ Me. Juliana Soares Severo, (86) 99990-2368/ Me. Murilo Moura Lima (86)99824-5931/ Maria Alissia Costa Carvalho (86) 99577-3993/ Beatriz de Mello Pereira Rêgo (86) 99806-2175.

Convidamos o(a) senhor(a) para participar, como voluntário(a), do estudo intitulado “Microbiota intestinal e sua relação com o consumo alimentar, marcadores inflamatórios, moleculares, metabólicos e do estresse oxidativo em pacientes com doenças inflamatórias intestinais” em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, desenvolvido pelo grupo de pesquisa de Doenças Inflamatórias Intestinais sob coordenação da Prof^a Dr^a Nadir do Nascimento Nogueira.

O (A) senhor (a) precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo sobre qualquer dúvida que tiver. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine todas as páginas deste documento, que está em **DUAS VIAS**. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

Livre para sair: Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e o(a) senhora(a) tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Em caso de recusa em participar da pesquisa a qualquer momento, o(a) senhor(a) não será penalizado(a) nem perderá benefícios aos quais tenha direito. A pesquisa não implica em remuneração para o participante, assim como é isenta de custos.

DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Nosso **objetivo** é conhecer a microbiota intestinal de pacientes com doença inflamatória intestinal e como ela se relaciona com a dieta, marcadores inflamatórios, moleculares, metabólicos e do estresse oxidativo, **considerando** que essas doenças são acompanhadas de alterações dietéticas, imunitárias, estresse oxidativo e da composição da microbiota intestinal e seus metabólitos.

Sigilo da pesquisa: Se o(a) senhor(a) concordar em participar do estudo, o seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei ou por sua solicitação, somente o pesquisador, a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário), terão acesso aos seus dados, para verificar as informações do estudo. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. “Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, e o material será armazenado em local seguro pelo pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em **DUAS VIAS**, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao(a) senhor(a).

“A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.” Os dados coletados serão digitalizados e armazenados em arquivos digitais, de acesso restrito aos pesquisadores.

Procedimentos a serem realizados: Para alcançar os objetivos da pesquisa, o(a) senhor(a) será submetido à **UMA** coleta de sangue venoso (20 mL) para a análise dos marcadores inflamatórios, moleculares e do estresse oxidativo. O(a) senhor(a) deverá entregar aos pesquisadores, amostras de fezes, em frascos fornecidos pela equipe de pesquisadores, para análise da microbiota e calprotectina fecal. Se, e somente se, o(a) senhor(a) tiver indicação médica de exame endoscópico, no dia do seu exame, o médico endoscopista fará a coleta, por biópsia, de amostras da mucosa intestinal para a análise da composição da microbiota intestinal e metabólitos bacterianos. Também serão aferidas medidas antropométricas como peso, altura e as circunferências da cintura, do quadril e do pescoço. Será aplicado dois questionários: questionário de dados clínicos, epidemiológicos e antropométricos. O(A) senhor(a) também preencherá um questionário de frequência alimentar para a caracterização do consumo alimentar. Também serão coletados dados clínicos do seu prontuário médico. Não será realizada entrevista gravada ou filmada. O(A) senhor(a) receberá, antecipadamente, todas as informações necessárias para a realização dos exames.

Todos os procedimentos serão realizados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, cabendo ao voluntário e/ou responsável comparecer ao mesmo quando for solicitado (a), em dia e hora a serem estabelecidos conforme a disponibilidade de ambas as partes pesquisador (a) e voluntário (a).

A coleta dos dados e realização dos exames terá duração aproximada de quatro horas.

Despesas: O(A) senhor(a) não terá nenhuma despesa advinda da sua participação na pesquisa. No entanto, havendo despesa de qualquer natureza, o(a) senhor(a) será ressarcido(a) pelos responsáveis da pesquisa.

Danos: De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, o(a) senhor(a) terá direito à assistência integral, bem como será devidamente indenizado(a), conforme determina a lei.

Riscos: Ao participar da pesquisa, o(a) senhor(a) não sofrerá nenhum prejuízo; no entanto, tendo em vista a coleta de

material biológico, os possíveis riscos são em relação à **coleta de sangue** como a formação de hematomas, punção acidental de uma artéria, infecção, dor e lesão nervosa; ao exame **endoscópico**: perfurações e sangramentos. No entanto, para minimizar esses riscos, todos os procedimentos serão realizados em locais reservados/adequados por profissionais capacitados, que seguirão o protocolo correto para coletas, conforme as normas de biossegurança. Todos os produtos utilizados nas coletas das amostras biológicas serão descartáveis ou higienizáveis.

Poderá ocorrer também possível constrangimento ocasionado pela aplicação de questionários, do fornecimento das fezes e aferição das medidas antropométricas. Para minimizar esses riscos, todas as informações serão coletadas de forma individualizada, em sala reservada e serão mantidas em sigilo absoluto.

Em virtude do cenário da pandemia da covid-19, destaca-se a possibilidade de contágio pelo coronavírus (SARS-CoV-2). Para reduzir ou evitar os riscos de contaminação com o vírus, todos os voluntários e pesquisadores deverão seguir todas medidas de biossegurança. Os voluntários serão orientados a comparecerem às coletas usando máscaras adequadas. Serão atendidos individualmente, em sala reservada e serão orientados constantemente quanto ao uso correto da máscara. Os pesquisadores estarão paramentados com avental, máscara N95 e luvas, trocadas a cada atendimento. A sala será higienizada com álcool 70% antes e após cada atendimento. Será disponibilizado álcool em gel 70% para voluntários e pesquisadores para higienização das mãos. Todo material necessário e equipamentos usados serão higienizados com álcool 70% antes e após qualquer procedimento

Benefícios: O(A) senhor(a) contribuirá com a pesquisa científica para o avanço do conhecimento sobre a disbiose intestinal nas doenças inflamatórias intestinais e sua relação com alterações dietéticas e marcadores inflamatórios, e, desta forma, colaborar para o planejamento estratégias nutricionais para a modulação da microbiota intestinal. O(A) senhor(a) também receberá os resultados de todos os exames realizados, da avaliação antropométrica e orientação nutricional.

Divulgação dos resultados da pesquisa: Os resultados serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos e na dissertação/tese.

Contato para sanar dúvidas: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Prof. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira (86) 8858-1679/ Prof. Dr. José Miguel Luz Parente (86) 9981-3603/ Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva (86) 99863-0484/ Me. Mayara Storel Beserra de Moura (86) 9927-4060/ Me. Juliana Soares Severo, (86) 99990-2368/ / Me. Murilo Moura Lima (86)99824-5931/ Maria Alissia Costa Carvalho (86) 99577-3993/ Beatriz de Mello Pereira Rêgo (86) 99806-2175

Dúvida quanto à condução ética do estudo: Entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí-HU-UFPI, no endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, SG 07, s/n - Ininga, Teresina - PI, 64049-550, Telefone - (86) 3228-5244, e-mail: comitedeeticadohupi@gmail.com. O Comitê de Ética em Pesquisa é a instância que defende os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade”.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA COMO VOLUNTÁRIO

Eu _____ abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Microbiota intestinal e sua relação com o consumo alimentar, marcadores inflamatórios, moleculares, metabólicos e do estresse oxidativo em pacientes com doenças inflamatórias intestinais”, como voluntário. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais serão os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. No entanto, havendo despesa de qualquer natureza serei ressarcido (a) pelos responsáveis da pesquisa. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, terei assistência integral e serei devidamente indenizado (a), conforme determina a lei. Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo. A retirada do consentimento ao estudo não acarretará penalidades ou prejuízos.

Teresina _____/_____/_____

Voluntário da Pesquisa

Membro do Grupo de pesquisa

Testemunha

APÊNDICE C – ORIENTAÇÕES PARA O PROCEDIMENTO DA COLETA DE SANGUE

O(A) senhor(a) deverá seguir as recomendações abaixo para a realização do exame de
COMPOSIÇÃO CORPORAL.

- 1- Escolha uma roupa leve e sem adereços de metais para o dia do exame;
- 2- Não utilizar medicamentos diuréticos a partir do dia *sete dias antes do exame**
** Caso tenha recomendação médica, marcar o exame para data após 7 dias do término do medicamento*
- 3 - Manter-se em jejum *pelo menos 4 horas antes do exame*
- 4 - Não ingerir bebidas alcoólicas *48 horas antes do exame*
- 5 - Não praticar atividades físicas *24 horas antes do exame*
- 6 - Urinar pelo menos 30 minutos antes da medida;
- 7 - Manter-se pelo menos 5-10 min em repouso absoluto em posição de decúbito dorsal antes da medida.

COLETA DE FEZES

Se o(a) senhor(a) recebeu o material para coleta de fezes, trazer as fezes no dia da coleta de sangue.

ATENÇÃO:

NÃO coletar fezes se estiverem líquidas. Nesse caso, por favor, devolva o material para os pesquisadores

Sua coleta de sangue dia: ____ / ____ / ____

Local: Sala de coleta de sangue do HU/UFPI

Trazer no dia da coleta de sangue:

1. As **TRÊS** folhas do Registro Alimentar preenchido
2. Ficha preenchida pelo médico (**Paciente voluntário da pesquisa**)
3. Amostras de fezes (potinho e 3 tubos pequenos dentro do isopor com gelo)

Dúvidas? Entre em contato com

Mayara (86) 9 9927-4060

Vitória (86) 9 8175-3696

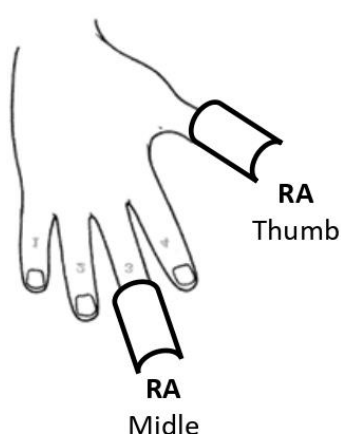
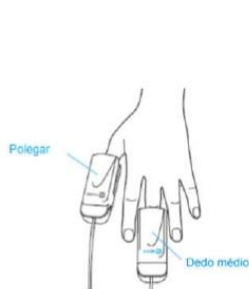
Maria Luz (86) 9 99564-3260

APÊNDICE D – MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA USO DA BIOIMPEDÂNCIA

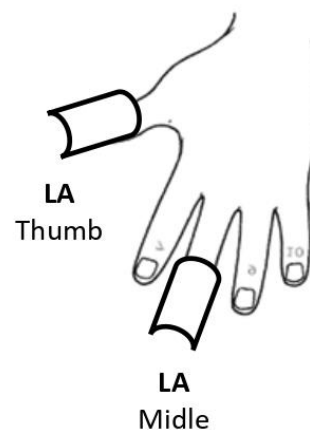
Instruções para uso da bioimpedância

1. Ligar o equipamento
2. Selecione o tipo de eletrodo (**touch** - contato)
3. Selecione a postura (**Lying posture** – sentado)
4. Selecione se você deseja o usar o Dialysis mode (modo diálise) ou **NÃO**. Enable (habilitar)/**disable** (desabilitar).
5. Entre com a identificação **ID**
 - OBS: Identificar o paciente SEMPRE com **DII – Inicias do Paciente - idade**
6. Conecte os eletrodos
7. Verifique a postura e os eletrodos
8. Aperte **ENTER**

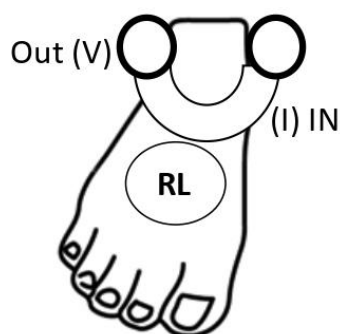
RA - Arm right - DIREITA



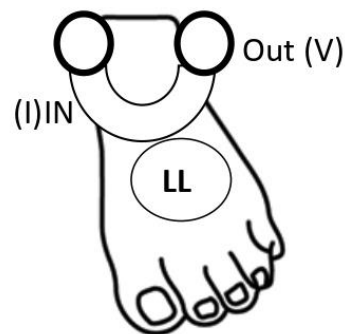
LA – Arm left - ESQUERDA



RL - Leg right - DIREITA



LL – Leg left - ESQUERDA



APÊNDICE E – RECORDATÓRIOS DE 24 HORAS

REGISTRO ALIMENTAR - 01

Escolha **UM** dia da semana para preencher () Segunda () Terça () Quarta () Quinta () Sexta

Data: _____/_____/_____

[illegible]

REGISTRO ALIMENTAR – 02

Escolha **mais UM** dia da semana para preencher () Segunda () Terça () Quarta () Quinta () Sexta

Data: _____/_____/_____

[illegible]

REGISTRO ALIMENTAR – 03

Escolha **UM** dia do **FINAL SEMANA** para preencher () Sábado () Domingo

Data: _____/_____/_____

[illegible]

APÊNDICE F - MANUAL ILUSTRATIVO DE MEDIAS CASEIRAS

ORIENTAÇÕES PREENCHIMENTO DO RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE 24 HORAS

USE esse manual para lhe orientar sobre as medidas para respostas aos recordatórios de 24 horas.

O(A) senhor(a) responderá **TRÊS** recordatórios alimentares de 24 horas.

1. Tente lembrar de tudo que você comeu e bebeu nas 24 horas anteriores.
2. Você levará essa ficha para lhe ajudar a responder aos demais recordatórios que serão realizados por meio de contato telefônico

Observações importantes:

1. Tente lembrar do horário do consumo
 2. Tente lembrar as marcas dos alimentos industrializados;
 3. Tente lembrar se alimento é comum ou integral ou light ou *diet* ou **desnatado**, etc.
 4. É em pó ou líquido;
 5. Lembre de falar como foi o modo de preparo dos alimentos (**frito, cozido, assado**), se teve molho;
 6. Procurar identificar o tamanho das frutas (veja figura da palma da mão), vegetais, a quantidade e tamanho dos pedaços de carne
 7. Se possível, fale onde a refeição foi realizada;
 8. Diferenciar qual o utensílio é usado, por exemplo:
 - ✓ **Colher** – de chá, de sobremesa, de sopa, de servir, concha ou escumadeira
 - ✓ **Xicara** – de chá ou de café
 - ✓ **Copo** – grande ou de requeijão (americano)
 - ✓ **Prato** de sobremesa, prato de servir, prato fundo
- N° de pessoas na casa: _____
 - Consumo mensal de óleo da família: _____
 - Consumo mensal de sal da família: _____



Tamanho das Porções	
	Exemplos • 1 pedaço grande de cuscuz. • 2 fatias pequenas de bolo de cenoura. • 3 pedaços de carne de patinho cozida. • 1 pedaço médio de peito de frango (<i>cozido, grelhado, assado, frito, ao molho</i>)

ANEXO A – PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ - HUUFPI



PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Microbiota intestinal e sua relação com o consumo alimentar, marcadores inflamatórios, moleculares, metabólicos e do estresse oxidativo em pacientes com doenças inflamatórias intestinais

Pesquisador: Nadir do Nascimento Nogueira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 51734221.2.0000.8050

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.123.694

Apresentação do Projeto:

As informações contidas na apresentação do projeto, objetivo, avaliação dos riscos e benefícios foram retiradas do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO".

As doenças inflamatórias intestinais, representadas pela retocolite ulcerativa e doença de Crohn, são condições inflamatórias crônicas, que envolvem resposta imune exacerbada à microbiota intestinal em indivíduos geneticamente predispostos, resultando no desequilíbrio entre células T efectoras e T reguladoras, com síntese de citocinas inflamatórias. Novas estratégias terapêuticas, como suplementos de prebióticos, probióticos, simbióticos, nutracêuticos, medicamentos complementares ou alternativos, têm sido propostas para modular a microbiota intestinal. Os efeitos positivos dessas abordagens evidenciam a microbiota intestinal como um novo alvo promissor para o tratamento dessas doenças. O objetivo da pesquisa é avaliar a composição da microbiota intestinal, o índice inflamatório da dieta e marcadores inflamatórios em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. Trata-se de um estudo observacional, transversal que envolverá pacientes com doenças inflamatórias intestinais, de ambos os sexos, com idade entre 18 a 59 anos, em fases de remissão e ativa da doença e submetidos, por recomendação médica, ao exame endoscópico. Os pacientes serão clinicamente caracterizados segundo avaliação clínica, laboratorial, achados endoscópicos e histopatológicos. A atividade da doença será determinada

Endereço: Campus Ministro Petrônio Portella S/N, Bairro Ininga Teresina - PI

Bairro: ININGA

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3228-5244

Fax: (86)3237-2060

E-mail: comitedeeticadahupi@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ - HUUFPI



Continuação do Parecer: 5.123.694

pelo índice de atividade da doença de Crohn para a doença de Crohn e Escore de Mayo para a retocolite ulcerativa. Os pacientes também serão caracterizados de acordo com dados clínicos, epidemiológicos e antropométricos. A avaliação do consumo alimentar será realizada por meio Questionário de Frequência do Consumo Alimentar. A adequação da dieta será realizada com o auxílio do software Nutwin. As citocinas séricas serão determinadas por citometria de fluxo. A expressão gênica dos fatores de transcrição forkhead box P3 (Tregs), GATA3 (Th2) e Tbet (Th1) será determinada pela reação em cadeia de polimerase quantitativa em tempo real. A composição da microbiota intestinal será determinada a partir de amostras de fezes e da mucosa intestinal por meio do sequenciamento do gene 16s rRNA, utilizando o sistema MiSeq™. A composição da microbiota intestinal será avaliada com o auxílio do software Metagenomics.

Objetivo da Pesquisa:

Primário:

Avaliar a composição da microbiota intestinal, o consumo alimentar, marcadores inflamatórios, moleculares, metabólicos e do estresse oxidativo em pacientes com DII.

Secundários:

- Estimar o consumo alimentar e adequação da dieta em relação à energia, macronutrientes e fibras;
- Avaliar o Índice Inflamatório da Dieta;
- Determinar as concentrações do Zn, Se, Cu e vitamina D;
- Avaliar as concentrações da glutathione peroxidase, catalase e superóxido dismutase;
- Avaliar a composição corporal dos pacientes com DII;
- Quantificar as concentrações séricas das citocinas IL-2, IL-6, IL-10, IL-15, IL-13 e TGF- β ;
- Quantificar as concentrações fecais da calprotectina;
- Analisar a expressão gênica dos fatores de transcrição forkhead box P3 (Tregs), GATA3 (Th2) e Tbet (Th1);
- Caracterizar a composição da microbiota fecal e associada à mucosa;
- Avaliar metabólitos bacterianos produzidos;
- Analisar a relação entre a composição da microbiota intestinal, o índice inflamatório da dieta, citocinas séricas avaliadas, fatores de transcrição, calprotectina fecal, e a composição das microbiotas fecal e associada à mucosa.

Endereço: Campus Ministro Petrônio Portella S/N, Bairro Ininga Teresina - PI
Bairro: ININGA **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3228-5244 **Fax:** (86)3237-2060 **E-mail:** comitedeeticadohupi@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ - HUUFPI



Continuação do Parecer: 5.123.694

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: "Tendo em vista a coleta de material biológico, os possíveis riscos são: formação de hematomas, punção acidental de uma artéria infecção, dor e lesão nervosa durante a coleta de sangue; perfurações e sangramentos durante a realização da colonoscopia. Para minimizar esses riscos, todos os procedimentos serão realizados por profissionais capacitados em ambiente adequado e uso de produtos descartáveis e/ou higienizáveis. Poderá ocorrer também possível constrangimento ocasionado pela aplicação de questionários e fornecimento de informações pessoais e de fezes e, aferição das medidas antropométricas. Para minimizar esses riscos, todas as informações serão coletadas de forma individualizada, em sala reservada e serão mantidas em sigilo absoluto. Em virtude do cenário da pandemia da covid-19, destaca-se a possibilidade de contágio pelo coronavírus (SARS-CoV-2). Para reduzir ou evitar os riscos de contaminação com o vírus, todos os voluntários e pesquisadores deverão seguir todas medidas de biossegurança. Os voluntários serão orientados a comparecerem às coletas usando máscaras adequadas. Serão atendidos individualmente, em sala reservada e serão orientados constantemente quanto ao uso correto da máscara. Os pesquisadores estarão paramentados com avental, máscara N95 e luvas, trocadas a cada atendimento. A sala será higienizada com álcool 70% antes e após cada atendimento. Será disponibilizado álcool em gel 70% para voluntários e pesquisadores para higienização das mãos. Todo material necessário e equipamentos usados serão higienizados com álcool 70% antes e após qualquer procedimento."

Benefícios: "Os participantes serão beneficiados com os resultados dos exames bem como pela orientação nutricional com vistas à melhora da qualidade da alimentação."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise dos documentos, a pendência apresentada na versão anterior está na seguinte situação.

Endereço: Campus Ministro Petrônio Portella S/N, Bairro Ininga Teresina - PI
Bairro: ININGA **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3228-5244 **Fax:** (86)3237-2060 **E-mail:** comitedeeticadohupi@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ - HUUFPI



Continuação do Parecer: 5.123.694

PENDÊNCIA 1: Em relação ao item "Avaliação dos Riscos e Benefícios", é necessário citar os riscos de possível contaminação com a Covid-19 e as medidas a serem tomadas para minimizá-los ou evitá-los. Esses também devem ser apresentados de forma clara no TCLE.

PARECER: PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Considerando os documentos apresentados, informamos que os itens estão de acordo com a Resolução CNS no 466 de 2012 e na Norma Operacional no 001 de 2013 do CNS. Portanto, manifesta-se pela aprovação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1811272.pdf	14/11/2021 11:19:09		Aceito
Outros	Resposta_Pendencia_2.pdf	14/11/2021 11:18:26	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Carta_resposta_pendencias.pdf	28/10/2021 11:46:06	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_alterado_apos_pendencias.pdf	28/10/2021 11:45:46	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_brochura_alterado_apos_pendencia.pdf	28/10/2021 11:45:32	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Carta_de_encam.pdf	14/09/2021 12:37:02	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	14/09/2021 12:36:17	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	13/09/2021 23:46:44	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Instrumentos_coleta.pdf	13/09/2021 23:45:57	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito

Endereço: Campus Ministro Petrônio Portella S/N, Bairro Ininga Teresina - PI
Bairro: ININGA **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3228-5244 **Fax:** (86)3237-2060 **E-mail:** comitedeeticadahupi@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ - HUUFPI



Continuação do Parecer: 5.123.694

Outros	Autorizacao_instituc.pdf	13/09/2021 23:43:41	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquis.pdf	13/09/2021 23:42:11	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Termo_confidenc.pdf	13/09/2021 23:41:06	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	TCUD.pdf	13/09/2021 23:38:32	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_EmidioMarques.pdf	13/09/2021 23:36:40	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_Maria_Alissia.pdf	13/09/2021 23:35:51	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_Mayara_Storel.pdf	13/09/2021 23:34:35	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_Murilo_Moura.pdf	24/08/2021 20:15:23	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_Beatriz_Melo.pdf	24/08/2021 20:14:14	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_Jose_Miguel.pdf	24/08/2021 20:13:43	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_Juliana_Severo.pdf	24/08/2021 20:12:45	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_Moises_Tolentino.pdf	24/08/2021 20:10:32	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Outros	Lattes_Nadir_Nogueira.pdf	24/08/2021 20:09:28	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/08/2021 19:14:40	Nadir do Nascimento Nogueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Campus Ministro Petrônio Portella S/N, Bairro Ininga Teresina - PI
Bairro: ININGA **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3228-5244 **Fax:** (86)3237-2060 **E-mail:** comitedeeticadahupi@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ - HUUFPI



Continuação do Parecer: 5.123.694

Não

TERESINA, 24 de Novembro de 2021

Assinado por:
CAMILA BARBOSA SOUSA OLIVEIRA
(Coordenador(a))

Endereço: Campus Ministro Petrônio Portella S/N, Bairro Ininga Teresina - PI
Bairro: ININGA **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3228-5244 **Fax:** (86)3237-2060 **E-mail:** comitedeeticadahupi@gmail.com

ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO

10.18606/2318-1419/amazonia.sci.health.v12n1p232-247

ARTIGO DE REVISÃO

<< Recebido em: 02/11/2023 Aceito em: 27/01/2024. >>



Effects of vitamin d deficiency on inflammatory markers in Inflammatory Bowel Diseases: a systematic review of observational studies

Efeitos da deficiência de vitamina D sobre marcadores inflamatórios em Doenças Inflamatórias Intestinais: uma revisão sistemática de estudos observacionais

Mayara Storel Beserra de Moura¹, Gleyson Moura dos Santos², Paulo Victor de Lima Sousa³, Vitória Ribeiro Mendes⁴, Regina Márcia Soares Cavalcante⁵, José Miguel Luz Parente⁶, Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho⁷, Karoline de Macêdo Gonçalves Frota⁸, Nadir do Nascimento Nogueira⁹.

ABSTRACT

Objectives: In this review, we systematically evaluated the effects of vitamin D deficiency on inflammatory markers in Inflammatory Bowel Diseases (IBD). **Research Methods & Procedures:** We conducted a systematic review of observational studies in the PubMed, Scopus, Science Direct, and Web of Science databases. The selection of papers and evaluation of their methodological quality were carried out by two independent reviewers and disagreements were resolved by a third reviewer. **Data Analysis:** Ten papers were included, out of which only three found no association between vitamin D and inflammatory markers. The cut-off points for vitamin D deficiency ranged from <20 to ≤35 ng/mL. **Conclusions:** Vitamin D deficiency is associated with an increase in inflammatory markers in patients with IBD, demonstrating the importance of this micronutrient in modulating the inflammatory response.

Keywords: Crohn disease. Inflammation. Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Vitamin D Deficiency.

RESUMO

Objetivos: Nesta revisão, avaliamos sistematicamente os efeitos da deficiência de vitamina D nos marcadores inflamatórios nas Doenças Inflamatórias Intestinais (DII). **Métodos e procedimentos de pesquisa:** Realizamos uma revisão sistemática de estudos observacionais nas bases de dados PubMed, Scopus, Science Direct e Web of Science. A seleção dos artigos e a avaliação da qualidade metodológica foram realizadas por dois revisores independentes e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. **Análise dos dados:** Foram incluídos dez artigos, dos quais apenas três não encontraram associação entre vitamina D e marcadores inflamatórios. Os pontos de corte para deficiência de vitamina D variaram de <20 a ≤35 ng/mL. **Conclusões:** A deficiência de vitamina D está associada ao aumento de marcadores inflamatórios em pacientes com DII, demonstrando a importância deste micronutriente na modulação da resposta inflamatória.

Palavras-chave: Colite Ulcerativa. Deficiência de Vitamina D. Doença de Crohn. Doenças Inflamatórias Intestinais. Inflamação.

¹PhD student in the Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina - PI, Brazil. Email: mayarastorel@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2012-1291>.

²PhD from the Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina - PI, Brazil. Email: gleyson_moura@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-1995>.

³PhD from the Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina - PI, Brazil. Email: paulovictorlima@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1486-0661>.

⁴Master's student in Sciences and Health at the Federal University of Piauí, Teresina - PI, Brazil. Email: vikmendes@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9389-0425>.

⁵PhD from the Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina - PI, Brazil. Email: reginalunna@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0500-9990>.

⁶PhD in Medical Sciences from the State University of Campinas, Campinas - SP, Brazil. Email: jparente@ufpi.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4563-2784>.

⁷Post-doctorate in Nutrition and Public Health from the Faculty of Public Health of the University of São Paulo, SP, Brazil. Email: ceciliacvalho@ufpi.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8707-1447>.

1. INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are chronic inflammatory conditions of unknown etiology. However, scientific evidence points to the probable involvement of an exacerbated mucosal immune response to components of the intestinal microbiota in genetically predisposed individuals.^{1,2,3,4} In a recent survey comprising the years from 1990 to 2017, it was observed that the number of people with IBD increased from 3.7 million to 6.8 million, which represents an increase of 85.1% in the global prevalence of IBD.⁵

These diseases still have no cure and have periods of remission and relapse, with the latter being characterized by an exacerbated mucosal immune response and chronic inflammation^{6,2,7} resulting from the imbalance between cytokines with pro-inflammatory activity, regulatory T cells in the blood, and the inflamed intestinal mucosa.^{8,9}

Micronutrient deficiencies are frequently observed in patients with IBD. In particular, vitamin D (VitD) deficiency has been verified in clinical, endoscopic, and histological disease recurrence.^{10,11} This vitamin is directly related with the regulation of the immune system¹², reducing the proliferation of Th1 effector T lymphocytes and Th2 differentiation, as well as inhibiting dendritic cell differentiation, which are protective mechanisms against IBD.^{13,14} Thus, low VitD concentrations are directly associated with increased disease activity, mucosal inflammation, clinical recurrence, and low quality of life.¹⁵ These parameters can be improved by adjusting the status of this micronutrient through VitD supplementation regardless of dose, according to a meta-analysis.¹⁶

Considering the high prevalence of IBD, as well as the effect of VitD on the inflammatory condition in IBD, the aim of this study was to evaluate the effects of VitD deficiency on inflammatory markers in IBD through a systematic review of observational studies.

2. REVIEW METHODOLOGY

2.1 Eligibility Criteria

This is a systematic review of observational studies of the scientific literature. The PECO strategy (Table 1) was used in the elaboration of the guiding question of this review: does VitD deficiency modulate inflammatory markers in IBD?

The review included observational studies (cross-sectional and cohort studies). No restrictions in terms of year of publication, type of inflammatory markers that were related to the effects of VitD in adult patients with IBD, and gender were performed. Pilot studies, papers that did not offer access to the full content, reviews, animal studies, studies with children, clinical trials, and studies with other diseases were excluded.

Table 1. PECO criteria for inclusion of studies.

Abbreviation	Definitions	Ask components
P	Participants/Population	Patients with DII
E	Exposure	VitD deficiency
C	Comparison	No exposure to VitD deficiency
O	Outcome	Increase in inflammatory markers

Source: Own preparation, 2023.

2.2 Information Sources

The systematic literature search was conducted in the electronic databases Pubmed, Scopus, Science Direct, and Web of Science. The review protocol was registered with PROSPERO (Ref: CRD42022310842).

2.3 Search Strategy

In the search, strategy was used keywords combined using boolean operators (AND and OR), related to "inflammatory bowel disease", "Crohn disease", "ulcerative colitis", "vitamin D", cholecalciferol e "inflammatory markers", adapted appropriately for each database. No limits were applied to the language, and foreign documents were translated.

PUBMED: (((("inflammatory bowel disease"[All Fields] OR "Crohn disease"[All Fields]) OR "Crohn disease"[MeSH Terms]) OR "ulcerative colitis"[All Fields]) AND (((("vitamin D"[All Fields] OR "vitamin D"[MeSH Terms]) OR ("cholecalciferol"[MeSH Terms] OR "cholecalciferol"[All Fields])) OR "cholecalciferol"[MeSH Terms])) AND "inflammatory markers"[All Fields].

SCOPUS: (TITLE-ABS-KEY ("inflammatory bowel disease" OR "Crohn's disease" OR "ulcerative colitis") AND TITLE-ABS-KEY ("vitamin D" OR "cholecalciferol") AND TITLE-ABS-KEY

("inflammatory markers") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("review" [publication AND type])) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Animals")).

SCIENCE DIRECT: (TITLE-ABS-KEY ("Inflammatory bowel disease" OR "Crohn disease" OR "ulcerative colites") AND TITLE-ABS-KEY ("vitamin D" OR cholecalciferol) AND TITLE-ABS-KEY ("inflammatory markers").

WEB OF SCIENCE: (((((((((((((((((((((TI=("inflammatory bowel disease")) OR AB=("inflammatory bowel disease")) OR KP=("inflammatory bowel disease")) OR TI=("Crohn disease")) OR AB=("Crohn disease")) OR KP=("Crohn disease")) OR TI=("ulcerative colitis")) OR AB=("ulcerative colitis")) OR KP=("ulcerative colitis")) AND TI=("vitamin D")) OR AB=("vitamin D")) OR KP=("vitamin D")) OR TI=(cholecalciferol)) OR AB=(cholecalciferol)) OR KP=(cholecalciferol)) AND TI=("inflammatory markers")) OR AB=("inflammatory markers")) OR KP=("inflammatory markers"))) NOT ALL=(review)) NOT ALL=(Animals).

2.4 Selection Process

The selection of papers was carried out by two independent reviewers (GMDS and MSBM), who identified eligible papers by reading the title and excluding those considered irrelevant, performing the same procedure when reading the abstract and the full text. Disagreement between researchers was resolved by a third reviewer (PVLS). Subsequently, to maximize the results, a manual search was performed to verify if the references cited in the retrieved studies would also fit the eligibility criteria. The last search was updated in August 2023.

2.5 Risk For Bias Assessment

The Newcastle-Ottawa¹⁷ scale was used for cohort studies, whereas the Joanna Briggs Institute's (2014)¹⁸ Critical Appraisal Tools were used for cross-sectional studies. In each protocol, the percentage of "yes" answers for each study was calculated and the risk of bias was classified as high ($\leq 49\%$), moderate (between 50 and 69%), and low ($\geq 70\%$).¹⁸ The risk of bias was assessed by two independent reviewers (MSBM and PVLS). The results were compared and differences were resolved with the participation of a third reviewer (GMDS). PRISMA recommendations were adopted in this review¹⁹ and the summary of results was organized based on the following relevant information obtained from the eligible papers: authors' names, year of

publication, location, type of study, duration, sample size, gender, age, inflammatory markers, VitD cut-off points, and key outcomes.

3. RESULTS

A total of 2,685 papers were identified in the selected databases. As shown in Figure 1, after excluding irrelevant papers, 198 remained for the stage of reading titles and abstracts. Of these, only ten papers were identified as eligible for this systematic review.

From the evaluation of the eligible studies (Table 2), it was observed that these were carried out in 1,435 adults with IBD, 495 with CD, and 940 with UC, being 672 men and 763 women, with mean age ranging from 35.7 to 48.6 years, of different ethnicities, followed-up for a period from six months to three years, in nine countries (Brazil, Netherlands, United States of America, Canada, Switzerland, Iran, Spain, Poland, and Germany), and published from 2011 to 2021. Out of the selected papers 50% are cohort studies and 50% cross-sectional studies.

As shown in Table 2, the authors considered the cut-off point from ≤ 20 ng/mL to ≤ 35 ng/mL as VitD deficiency, and related it to the following inflammatory markers: red cell distribution width (RDW), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen (FBG), mean platelet volume (MPV), leukocytes, platelet count, fecal calprotectin (FC), C-reactive protein (CRP), albumin, and cytokines IL-4, IL-10, IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α . Only three studies found no association between VitD and inflammatory markers.

3.1 Vitamin D and Hematological Markers

Out of the total number of papers, seven²⁰⁻²⁶ related VitD with hematological markers. Bours et al.²⁰ demonstrated that participants in the lowest quartile (<16.8 ng/mL) of the VitD classification had a greater increase in RDW and ESR, with RDW being more expressive in patients with CD. Concomitantly, increased disease activity was observed. Scolaro et al.²³ also found that patients with VitD deficiency showed a positive association with ESR rates. However, other authors have not observed a significant association of VitD with FBG²⁴, MPV²⁶, leukocytes^{21,25,26} and platelet count²⁶.

3.2 Vitamin D and Fecal Calprotectin

Out the four papers that investigated the relationship between VitD and FC concentrations, only two^{21,24} identified a significant association between these parameters. Caviezel et al.²¹ demonstrated an inverse correlation between FC and VitD in patients with CD, a result not observed in UC. In CD patients, this correlation was identified only in those with acute inflammation, characterized by FC >100 µg/g, with a significant impact on 25(OH) D concentrations.

In the study by López - Muñoz et al.²⁴, there was an inverse correlation between VitD and FC for patients with CD and UC. In addition, significant differences were observed for FC when comparing the VitD groups with severe (<15 ng/mL) and moderate (>15-30 ng mL) deficiency and sufficiency (>30 ng mL), with FC values of 345 µg/g, 46 µg/g, and 30 µg/g, respectively, thus demonstrating that FC values change as a function of VitD concentrations. In addition, it was also possible to observe that the group with severe deficiency was the one with the highest probability of having relapses and undergoing clinical consultations and hospitalizations.

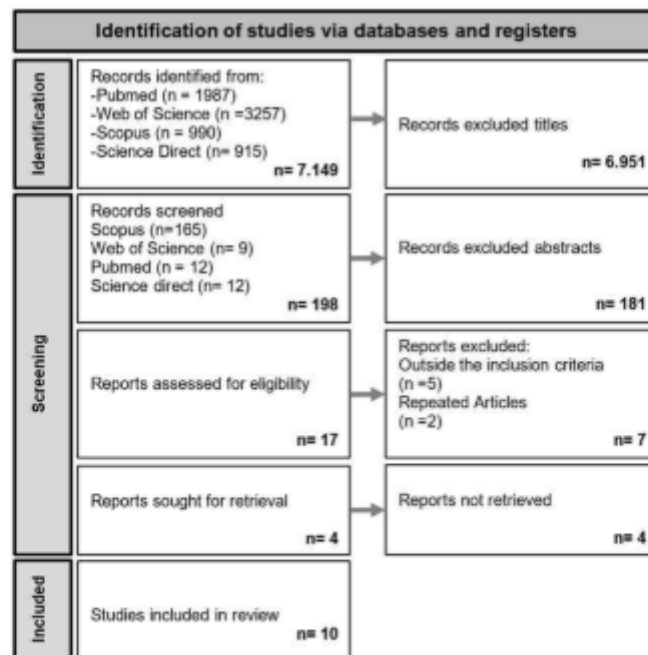


Figure 1. PRISMA flowchart of study selection.
 Source: Own preparation, according to findings, 2023

Table 2. Characteristics of observational studies are included in this review.

Author, year, country	Type of study	Duration	Participants (n)	Type of DII (Mean Age (y))	Inflammatory markers	Cut-off point for VitD deficiency	Outcomes of interest
Bours et al., 2011, Netherlands ²⁰	Cohort studies	6 mo	(316): 136 M/180W	UC (48.5)	RDW, ESR, CRP	<20 ng/mL	Lowest quartile of VitD (<16.8 ng/mL): ↑RDW, ↑ESR, = CRP
Meckel et al., 2016, USA ²⁷	Cross-sectional studies	N/A	(230): 123 M/107W	UC (45.8)	TNF-α, IL-8	<20 ng/mL	Inverse association: TNF-α, IL-8
Alrefai et al., 2017, Canada ²⁸	Cohort studies	3 y	(201): 118M/83W	CD (41.5)	CRP	≤20 ng/mL	↓VitD: ↑CRP
Caviezel et al., 2018, Switzerland ²¹	Cross-sectional studies	N/A	(156) CD: 51 M/48 W UC: 26 M/31 W	DC (41.2) UC (41.5)	CRP, FC, Leukocytes	<20 ng/mL	Inverse correlation (DC): FC, CRP, FC >100 µg/g: ↓VitD
Guabatan et al., 2018, USA ²⁹	Cohort studies	12 mo	(70): 25 M/45W	UC (48.6)	IL-4, IL-10 IL-6, IL-8, IL-17A, TNF-α, IFN-γ	≤35 ng/mL	Positive correlation: IL-10, (IL-4+IL-10/IL-17A+TNF-α) and (IL-4+IL-10/IL-6+TNF-α).
*Sharifi et al., 2018, Iran ²²	Cross-sectional studies	N/A	(90): 51 M/39 W	UC (36.0)	ESR, CRP	<30 ng/mL	= ESR, = CRP
Scolaro et al., 2018, Brazil ²³	Cross-sectional studies	N/A	(60): CD:34 UC:26	CD/ UC Not described	FC, CRP, ESR	<30 ng/mL	↓VitD: ↑ESR, = CRP, =FC
López-Muñoz et al., 2019, Spain ²⁴	Cohort studies	3 y	(85): 46 M/39 W UC:25 CD: 60	CD/ UC (43.7)	CRP, FC, FBG	<30 ng/mL	Inverse correlation: FC (DC/RCU); CRP (RCU), =FBG
Aksan et al., 2020, Germany ²⁵	Cross-sectional studies	N/A	(188): 88 M/100 W CD: 84 UC: 104	CD/ UC (45.5)	Albumin, Leukocytes, CRP, FC	<20 ng/mL	=Albumin, = Leukocytes, = CRP, =FC
Zielińska et al., 2021, Poland ²⁶	Cohort studies	Not described	(39): 22M/17W CD:17 UC: 22	CD/ UC (35.74) GC: (38.73)	Leukocytes, PLT, VPM, CRP	<25 ng/mL	= Leukocytes, = PLT, =VPM, = CRP

Legend: VitD: vitamin D; CD: Crohn's disease; UC: ulcerative colitis; CG: group control; ESR: erythrocyte sedimentation rate; FBG: fibrinogen; FC: fecal calprotectin; IFN-γ: Interferon-gamma IL: interleukin; CRP: C-reactive protein; RDW: red blood cell distribution width; TNF-α: tumor necrosis factor α; MPV: mean platelet volume; PLT: blood platelets; M: men; W: woman; N/A: not applicable; = No significant association, ↑: increase; ↓: reduction; USA: United States of America. Source: Own preparation, according to findings, 202

3.3 Vitamin D and Acute-Phase Proteins

Out of the ten papers included, eight analyzed acute-phase proteins: CRP²³ and CRP and albumin.^{20-22,24-26,28} Alrefai et al.³⁰ observed that patients with CD and VitD deficiency had high CRP. Similarly, Calviezel et al.²¹ found that CRP showed an inverse correlation with VitD concentrations in these patients, which is a result that was not observed for the UC group. However, no significant differences were observed between VitD and CRP when these patients were classified as inflamed (CRP >5 mg/L) and non-inflamed (CRP ≤5 mg/L). On the contrary, López-Muñoz et al.²⁴ observed a strong correlation between CRP and VitD exclusively in patients with UC.

Supporting the results of the aforementioned studies, Alrefai et al.²⁸ also observed in patients with CD and VitD insufficiency (≤30 ng/mL) that the chance of having the active disease was 3.4-fold greater than in the reference group (VitD deficiency ≤ 20 ng/mL). On the other hand, other studies did not observe significant differences between CRP and VitD.^{20,22,25,26} As for the relationship between VitD and albumin, only one study that did not observe a significant difference was identified.²⁵

3.4 Vitamin D and Cytokines

Regarding cytokines, two studies evaluated the relationship between these proteins and VitD. Meckel et al.²⁷ demonstrated an inverse and significant association between the serum concentrations of VitD, TNF- α , and IL-8, as people with high VitD concentrations (>20ng/mL) showed 1.8 and 6-fold decrease in the expression of TNF- α and IL-8, respectively. Guabatan et al.²⁹ found a positive correlation between VitD and IL-10 concentrations and the anti-inflammatory profile (IL-4+IL-10). They also found that higher VitD concentrations were correlated with increasing levels of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines (IL-4+IL-10/IL-17A+TNF- α and IL-4+IL-10/IL-6+TNF- α). Thus, the results indicate that higher concentrations of VitD are associated with the phenotype of anti-inflammatory cytokines.

3.5 Risk of Bias Assessment

Regarding the quality of the eligible cohort studies (Table 3), four had a low risk of bias, characterizing excellent methodological quality in the evaluated domains. Only one paper had a high risk of bias. Regarding cross-sectional studies (Table 4), only one paper had a high risk of bias. The others showed good methodological quality.

Table 3. Evaluation of risk for bias for observational (Cohort) studies using the Newcastle-Ottawa Tool¹⁷.

ITEM	E1	E2	E3	E4	E5
SELECTION					
Representativeness of the exposed cohort	1	1	1	1	0
Selection of the non-exposed cohort	1	1	1	1	1
Ascertainment of exposure	1	1	1	1	1
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	1	1	1	0	0
COMPARABILITY					
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	2	2	2	1	1
OUTCOME					
Assessment of outcome	1	1	1	1	1
Was follow-up long enough for outcomes to occur	1	1	1	1	0
Adequacy of follow-up of cohorts	1	1	1	1	0
TOTAL	9/9	9/9	9/9	7/9	4/9
%	100	100	100	77.77	44.4
CLASSIFICATION	LR	LR	LR	LR	HR

Legends: E: study; E1: Bours et al.²⁰; E2: Alrefai et al.²⁸; E3: Guabatan et al.²⁹; E4: López-Muñoz et al.²⁴; E5: Zielińska et al.²⁶; LR: low risk; HR: high risk. Source: Own preparation, according to findings, 2023.

Table 4. Evaluation of risk for bias for observational (cross-sectional) studies using the Joanna Briggs Institute Prevalence Critical Appraisal Tool¹⁸.

ITEM	E6	E7	E8	E9	E10
Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	1	1	1	1	1
Were the study subjects and the setting described in detail?	1	1	1	1	1
Was the exposure measured in a valid and reliable way?	1	1	1	0	1
Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	1	1	1	0	1
Were confounding factors identified?	1	1	0	0	0
Were strategies to deal with confounding factors stated?	1	1	0	0	0
Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	1	1	1	0	1
Was appropriate statistical analysis used?	1	1	1	1	1
TOTAL	8/8	8/8	6/8	3/8	6/8
%	100	100	75	37.5	75
CLASSIFICATION	LR	LR	LR	HR	LR

Legends: E: study; E6: Meckel et al.²⁷; E7: Caviezel et al.²¹; E8: Sharifi et al.²²; E9: Scolaro et al.²³; E10: Aksan et al.²⁵; LR: low risk; HR: high risk. Source: Own preparation, according to findings, 2023.

4. DISCUSSION

This systematic review was carried out to investigate the relationship between VitD deficiency and inflammatory markers in patients with IBD. Studies have shown that VitD deficiency is frequent among patients with IBD when compared to the general population and the deficiency of this vitamin is considered an environmental factor in the pathogenesis of these diseases,^{30,31} playing a significant role in the inflammatory response of these patients.^{32,13}

Low VitD concentrations in patients with IBD result in the need for more medications (such as steroids) and immunobiological treatment, besides causing an increased risk of clinical relapse and an increased number of emergency room visits and hospital admissions, indicating a more severe disease.³³ From this perspective, studies have shown that the normalization of VitD concentrations is associated with a reduction in disease activity, surgeries, and inflammatory markers in patients with IBD.^{34,35}

Although there is no consensus regarding the cut-off points for classifying VitD deficiency status, the most used ones are those established by the guidelines of the Institute of Medicine (IOM) and the Endocrine Society, which characterize the deficiency of this vitamin by values of < 20 ng / ml and < 30 ng / ml, respectively.^{36,37} The studies included in this review adopted four cut-off points for the classification of VitD deficiency, making it difficult to interpret and compare the results.

Among the markers evaluated, higher concentrations of RDW were related to the lowest quartile of VitD concentration in patients with UC.²⁰ Although RDW is traditionally used for the diagnosis of anemia, it can also be a marker of systemic and chronic inflammation.³⁸ VitD deficiency can cause changes in this marker³⁹, being associated with the increase of other inflammatory proteins, such as ESR and IL-6, when at high concentrations.^{40,41}

Regarding the ESR, an increase in this marker was also observed in patients with UC in the lowest quartile of VitD concentration.²⁰ Similar results were found in other studies, in which vitamin supplementation reduced ESR rates in patients with IBD when compared to the placebo group.^{42,43} On the other hand, a meta-analysis showed that the concentrations of this marker did not decrease after treatment with VitD compared to the placebo group.⁴⁴ These data demonstrate the need for further studies to establish a possible relationship between ESR and VitD in the inflammatory condition of patients with IBD.

The association between the parameters VitD and FC observed in this review^{21,24}, several studies show that FC is widely used for the detection and control of IBD activity. In patients with VitD deficiency this protein tends to be found at high concentrations, thus showing an association between low concentrations of this micronutrient and increased disease activity.^{23,45-47}

Although the results of the relationship between VitD and FC concentrations are promising, this hypothesis needs to be explored in intervention studies that examine the effects of VitD supplementation on local inflammation, as well as on endoscopic and histological parameters in active disease.⁴⁸

The association between VitD concentrations and CRP is still conflicting. However, a recent meta-analysis found a significant inverse relationship between oral VitD supplementation and CRP in patients with IBD.⁴⁸ This result was also found in an intervention study carried out in children by El Amrousy et al.⁴³ It is important to highlight that supplementation with high doses of VitD can be recommended as an adjunctive therapy for IBD, emphasizing that individualization must be respected, as well as regular follow-up to monitor adverse reactions, especially in children.⁴⁴

The recommendation of VitD supplementation in IBD is still questionable particularly due to problems of malabsorption, requiring high doses to reach adequate concentrations. However, this strategy can be effective to improve the inflammatory condition due to the relationship of this vitamin with inflammatory markers (such as CRP and ESR) and the suppression of the Th1-type response, resulting in an improvement in the clinical activity of the disease.³² On the other hand, the effectiveness of VitD supplementation depends on the initial concentration of the vitamin, the administered dose, and the intervention time.⁴⁹

It is important to highlight that VitD is produced mainly in the deep layers of the epidermis after exposure to sunlight (UVB) or obtained through dietary intake. Thus, several factors contribute to the deficiency, such as malabsorption, reduced food consumption, the season of the year, physical activity, and insufficient exposure to sunlight or intestinal inflammation.^{50,51} Thus, it is necessary to take into account these factors for the establishment of the deficiency of this vitamin.

Some limitations can be cited regarding the eligible studies: different cut-off points adopted for VitD; different follow-up times for patients; heterogeneity and reduced number of VitD-related inflammatory biomarkers; different study locations, which may interfere with their endogenous synthesis; sample heterogeneity; and size of the investigated population.

5. CONCLUSIONS

VitD deficiency in IBD patients is associated with increased concentrations of pro-inflammatory markers, demonstrating the relevant role played by this vitamin in the modulation of the immune response. Taking into account the various factors involved in VitD deficiency and the complex pathophysiology of IBD, as well as the heterogeneity of the protocols adopted by the studies (which make a more detailed analysis of the results difficult), new clinical and longitudinal studies with standardized evaluation methods and

VitD markers should be performed in the different degrees of clinical activity of IBD for a better understanding of the relationship between this vitamin and the inflammatory response in IBD.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: MSBM, GMS, PVLM, VRM, CMRGC, KMGF, JMLP and NNN.
Methodology: MSBM, GMS, PVLM and NNN. Investigation: MSBM, GMS and PVLM.
Writing: MSBM, GMS, PVLM and NNN. Review & Editing: VRM, CMRGC, KMGF, JMLP and NNN.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Sokol H, Mahlaoui N, Aguilar C, Bach P, Join-Lambert O, Garraffo A et al. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease associated with primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(2):775-778. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.021>.
2. Ungaro F, Tacconi C, Massimino L, Corsetto PA, Correale C, Fonteyne P et al. MFSD2A Promotes Endothelial Generation of Inflammation-Resolving Lipid Mediators and Reduces Colitis in Mice. *Gastroenterology.* 2017; 153(5):1363-1377. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.048>.
3. Weng YJ, Gan HY, Li X, Huang Y, Li ZC, Deng HM et al. Correlation of diet, microbiota and metabolite networks in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2019; 20(9):447-459. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12795>.
4. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* 2017; 152(2):327-339. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.012>.
5. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 17–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4).

6. Mirsepasi-Lauridsen HC, Vrankx K, Engberg J, Friis-Møller A, Brynskov J, Nordgaard-Lassen I et al. Disease-Specific Enteric Microbiome Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5:304. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00304>.
7. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017; 8(3):238-252. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290757>.
8. Bamias G, Arseneau KO, Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30(6):547-52. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000118>.
9. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease, *Engineering*. 2017; 3(1): 71-82. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>.
10. MacMaster MJ, Damianopoulou S, Thomson C, Talwar D, Stefanowicz F, Catchpole A et al. A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2021; 40(1):327-331. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.010>.
11. Valvano M, Magistrini M, Mancusi A, D'Ascenzo D, Longo S, Stefanelli G et al. The Usefulness of Serum Vitamin D Levels in the Assessment of IBD Activity and Response to Biologics. *Nutrients*. 2021; 13(2):323. <https://doi.org/10.3390/nu13020323>.
12. Bouillon R, Antonio L. Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 198:105563. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105563>.
13. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015; 7(4):3011-21. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>.
14. Zammit SC, Ellul P, Girardin G, Valpiani D, Nielsen KR, Olsen J et al. Vitamin D deficiency in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an Epi-IBD study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(11):1297-1303. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001238>.
15. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 50(11-12):1146-1158. <https://doi.org/10.1111/apt.15506>.
16. Li J, Chen N, Wang D, Zhang J, Gong X. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(46):e12662. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000012662>.
17. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in meta-analyses. 2014. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

18. Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
19. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol Serv Saúde. 2015; 24(2):335–42. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
20. Bours PH, Wielders JP, Vermeijden JR, Wiel AV. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease. Osteoporos Int. 2011;22(11):2857–67. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1484-y>
21. Caviezel D, Maissen S, Hendrik Niess J, Kiss C, Hruz P. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Intest Dis. 2018; 2(4):200–210. <https://doi.org/10.1159/000489010>
22. Sharifi A, Nedjat S, Vahedi H, Veghari G, Hosseinzadeh-Attar MJ. Vitamin D status and its relation to inflammatory markers in patients with mild to moderate ulcerative colitis. Middle East J Dig Dis. 2018; 10(2):84–89. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2018.95>
23. Sclaro BL, Barretta C, Matos CH, Malluta EF, Almeida IBT, Braggio LD et al. Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases. J Coloproctol (Rio J). 2018; 38(2):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2017.11.005>
24. López-Muñoz P, Beltrán B, Sáez-González E, Alba A, Nos P, Iborra M. Influence of vitamin d deficiency on inflammatory markers and clinical disease activity in IBD patients. Nutrients. 2019; 11(5):1059. <https://doi.org/10.3390/nu11051059>
25. Aksan A, Tugal D, Hein N, Boettger K, Caicedo-Zea Y, Diehl I et al. Measuring vitamin d status in chronic inflammatory disorders: how does chronic inflammation affect the reliability of vitamin d metabolites in patients with IBD? J Clin Med. 2020; 9(2):547. <https://doi.org/10.3390/jcm9020547>
26. Zielińska A, Sobolewska-Włodarczyk A, Wiśniewska-Jarosińska M, Gąsiorowska A, Fichna J, Sałaga M. The 25(OH)D3, but Not 1,25(OH)2D3 levels are elevated in IBD patients regardless of vitamin d supplementation and do not associate with pain severity or frequency. Pharmaceuticals (Basel). 2021; 14(3):284. <https://doi.org/10.3390/ph14030284>
27. Meckel K, Li YC, Lim J, Kocherginsky M, Weber C, Almoghrabi A et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. Am J Clin Nutr. 2016; 104(1):113–20. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.123786>
28. Alrefai D, Jones J, El-Matary W, Whiting SJ, Aljebreen A, Mirhosseini N et al. The Association of vitamin d status with disease activity in a cohort of crohn's disease patients in Canada. Nutrients. 2017; 9(10):1112. <https://doi.org/10.3390/nu9101112>

29. Gubatan J, Mitsuhashi S, Longhi MS, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S et al. Higher serum vitamin D levels are associated with protective serum cytokine profiles in patients with ulcerative colitis. *Cytokine*. 2018; 103:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.12.023>
30. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition*. 2016; 32(5):505-14. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.008>.
31. Torella MC, Rausch A, Lasa J, Zubiaurre I. Vitamin d deficiency among inflammatory bowel disease patients in argentina: a cross-sectional study. *Arq Gastroenterol*. 2018; 55(3):216-220. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-57>.
32. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun J. Vitamin D modulates intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 22(1):362. <https://doi.org/10.3390/ijms22010362>
33. Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S, Moss AC. Low serum vitamin d during remission increases risk of clinical relapse in patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(2):240-246. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.035>.
34. Bendix M, Dige A, Jørgensen SP, Dahlerup JF, Bibby BM, Deleuran B et al. Seven weeks of high-dose vitamin d treatment reduces the need for infliximab dose-escalation and decreases inflammatory markers in Crohn's Disease during one-year follow-up. *Nutrients*. 2021; 13(4):1083. <https://doi.org/10.3390/nu13041083>.
35. Guzman-Prado Y, Samson O, Segal JP, Limdi JK, Hayee B. Vitamin d therapy in adults with Inflammatory Bowel Disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(12):1819-1830. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa087>.
36. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/\(https://doi.org/10.17226/13050\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/(https://doi.org/10.17226/13050))
37. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1911-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
38. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care*. 2012; 16(R89). <https://doi.org/10.1186/cc11351>
39. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 2010; 89(5):447-52. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0850-3>.

40. Clarke K, Sagunathy R, Kansal S. RDW as an additional marker in inflammatory bowel disease/undifferentiated colitis. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(9):2521-3. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0176-8>.
41. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133(4):628-32. <https://doi.org/10.5858/133.4.628>.
42. Deng S, He Y, Nian X, Sun E, Li L. Relationship between Vitamin D levels and pain and disease activity in patients with newly diagnosed axial spondyloarthritis. *Int J Nurs Sci*. 2019; 7(1):54-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2019.12.005>.
43. El Amrousy D, El Ashry H, Hodeib H, Hassan S. Vitamin D in children with Inflammatory Bowel Disease: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2021; 55(9):815-820. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001443>.
44. Li J, Chen N, Wang D, Zhang J, Gong X. Efficacy of Vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(46):e12662. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012662>.
45. Ko KH, Kim YS, Lee BK, Choi JH, Woo YM, Kim JY et al. Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease. *Intest Res*. 2019; 17(1):70-77. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00022>.
46. Raftery T, Merrick M, Healy M, Mahmud N, O'Morain C, Smith S et al. Vitamin D Status Is Associated with Intestinal Inflammation as Measured by Fecal Calprotectin in Crohn's Disease in Clinical Remission. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(8):2427-35. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3620-1>.
47. Garg M, Rosella O, Lubel JS, Gibson PR. Association of circulating vitamin D concentrations with intestinal but not systemic inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(12):2634-43. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000436957.77533.b2>.
48. Guo Y, Zhang T, Wang Y, Liu R, Chang M, Wang X. Effects of oral vitamin D supplementation on inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Food & Function*. 2021; 12(17): 7588-7606. <https://doi.org/10.1039/d1fo00613d>.
49. Carvalho CMG, Ribeiro SM. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review. *Eur J Clin Nutr*. 2017; 71(4):434-440. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.177>.
50. Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Physiol*. 2014; 5:248. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00248>.

-
51. Narula N, Marshall JK. Management of inflammatory bowel disease with vitamin D: beyond bone health. J Crohns Colitis. 2012; 6(4):397-404. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.10.015>.

Ulcerative Retocolitis: Use of Fecal Calprotectin as a Non-Invasive Inflammatory Marker For Definition of Disease Activity

clínica

Retocolite Ulcerativa: Utilização da Calprotectina Fecal como Marcador Inflamatório não Invasivo para Definição da Atividade da Doença

RESUMO: A retocolite ulcerativa (RCU), forma mais comum de doença inflamatória intestinal, tem inflamação restrita à mucosa e submucosa do cólon. O objetivo do estudo foi analisar o potencial da calprotectina fecal como um marcador não invasivo da atividade da RCU, quando comparado ao escore de Mayo. Estudo transversal, com 14 pacientes com idade entre 20 a 64 anos, em fases ativa e de remissão da RCU. A atividade clínica da RCU foi avaliada por meio do escore de Mayo e a determinação da concentração de calprotectina fecal (CF) pelo método ELISA. O resultado da CF foi expresso como negativo, indeterminado ou positivo. A maioria dos pacientes estavam em fase ativa e apresentaram concentrações de CF maiores que 200 µg/g. Houve correlação positiva e significativa entre a concentração de CF e a pontuação total e individual do escore de Mayo. A calprotectina fecal pode ser um marcador inflamatório útil para o acompanhamento clínico ambulatorial de pacientes com retocolite ulcerativa e auxiliar no estabelecimento de tratamentos.

ABSTRACT: *Ulcerative retocolitis (UC), the most common form of inflammatory bowel disease, has inflammation restricted to the mucosa and submucosa of the colon. The aim of the study was to analyze the potential of fecal calprotectin as a non-invasive marker of UC activity when compared to the Mayo score. Cross-sectional study with*

14 patients aged 20 to 64 years, in active phases and remission of UC. The clinical activity of UC was evaluated by the Mayo score and the determination of fecal calprotectin (FC) concentration by the ELISA method. The result of the FC was expressed as negative, indeterminate or positive. Most patients were in the active phase and had FC concentrations greater than 200 microg/g. There was a positive and significant correlation between FC concentration and total and individual Mayo score. Fecal calprotectin may be a useful inflammatory marker for outpatient clinical follow-up of patients with ulcerative retocolitis and assist in establishing treatments.

..... Introdução

A RCU é uma doença inflamatória intestinal (DII), de natureza crônica, caracterizada por inflamação superficial da mucosa do reto, que pode se estender, de forma contínua, até o cólon (DE SOUZA; FIOCCHI, 2016; UNGARO et al., 2017). A dieta exerce importante papel na etiologia da doença pois tem impacto na modulação dos sintomas clínicos, na alteração da microbiota intestinal e no estilo e qualidade de vida da doença (KNI-GTH-SEPULVEDA et al., 2015). Dietas ricas em gordu-

ra saturada podem aumentar a permeabilidade intestinal bem como causar alterações na microbiota, resultando em inflamação sistêmica (STROBER, 2011).

A retocolite é caracterizada por períodos de remissão e recidivas, podendo esta última ser desencadeada por lesões no epitélio intestinal, que favorece a translocação bacteriana do lúmen para o tecido mucoso resultando em resposta imune exacerbada e inflamação crônica (UNGARO et al., 2017; CAVALCANTE et al., 2020). Até o presente o tratamento da RCU tem apresentado avanços, porém ainda sem cura. A presença de inflamação intestinal ativa em pacientes com RCU está associada à reação de fase aguda e à migração de leucócitos para a mucosa intestinal, com consequente agregação de neutrófilos na mucosa do intestino inflamado. Esse quadro provoca a liberação de proteínas dos neutrófilos, a exemplo da calprotectina, que podem ser quantificadas nas fezes (IKHTAIRE et al., 2016).

O teste de calprotectina fecal (CF) é um procedimento simples, não-invasivo, rápido e de baixo custo, que permite a diferenciação entre os distúrbios funcionais gastrointestinais, condições inflamatórias e previsão de recidivas em pacientes com DII (MALÍČKOVÁ et al., 2008), devido sua elevada concentração na fase ativa da doença (HENDERSON et al., 2012).

Em comparação à utilização de outros métodos, a exemplo da Proteína C Reativa e do escore de Mayo, a concentração da CF se correlaciona mais significativamente com a atividade endoscópica e histológica da doença (KOSTAS et al., 2017; SCHOEPPFER et al., 2013). A concentração de CF de 50 µg / g, parece ter maior precisão para a avaliação da atividade endoscópica na RCU em comparação com a DC (ROKKAS; PORTINCASA; KOUTROBAKIS, 2018). Essa forte correlação sugere o uso da CF no monitoramento da atividade da doença, amenizando os efeitos indesejados dos métodos invasivos, como a colonoscopia, que podem causar desconfortos ao paciente, além dos riscos inerentes ao procedimento e impacto financeiro no sistema de saúde (KOSTAS et al., 2017; SCHOEPPFER et al., 2013).

Considerando que a RCU é caracterizada por períodos de remissão e recidiva dos sintomas, e que os métodos atuais utilizados para a definição do quadro clínico da doença, como o escore de Mayo, necessitam que o paciente seja submetido à colonoscopia, exame invasivo e de alto custo, esta pesquisa teve como objetivo analisar o potencial da calprotectina fecal como um marcador não invasivo da atividade da RCU, quando comparado ao es-

core de Mayo, a ser empregado no monitoramento clínico da doença, e para auxiliar na definição de tratamentos e promoção da melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

..... Metodologia

Estudo transversal, realizado em 14 pacientes, de ambos os sexos, na faixa etária de 20 a 64 anos, atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU/UFPI), em fases ativa e de remissão da doença, cujos dados fazem parte de uma pesquisa em andamento, envolvendo 41 pessoas com RCU. Os dados dos pacientes com RCU relativos à avaliação clínica, laboratorial, achados endoscópicos e histopatológicos foram obtidos, individualmente, a partir dos prontuários médicos. Além desses parâmetros, os pacientes também foram avaliados de acordo com dados epidemiológicos e do estado nutricional.

Os participantes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: ausência de doenças crônicas, como diabetes mellitus, cardiovascular, insuficiência renal crônica e outras doenças que envolvem processo inflamatório; não usar terapia com anticorpos monoclonais; não fumantes, não consumir álcool de forma crônica, não estar grávida ou amamentando. Pacientes que não puderam ser contatados ou que não forneceram amostras biológicas foram excluídos do estudo. Foram abordados 167 pacientes; 88 aceitaram participar do estudo; 41 atendiam aos critérios de inclusão, 27 não entregaram ou não foi possível fazer o exame em virtude da qualidade do material biológico e 14 entregaram amostras de fezes viáveis para a análise da calprotectina fecal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí com parecer substanciado de n. 985.361.

A atividade clínica da RCU foi determinada por meio do escore de Mayo (RUTGEERTS et al., 2006), registrado em prontuário médico de com base em quatro itens: frequência das fezes; sangramento retal; achados endoscópicos e avaliação global pelo médico. Após a soma da pontuação de todos os itens, que varia de 0 a 12 pontos, obtém-se o escore final, utilizado para a classificação da atividade da doença em: remissão (0 - ≤2), atividade leve (3-5), atividade moderada (6-10) e atividade severa (11-12). Quanto menor o valor da pontuação melhor a condi-

ção clínica do paciente. Para a determinação da CF foram fornecidos aos pacientes frascos coletores, que deveriam ser devolvidos, com as fezes coletadas, para o laboratório de análises clínicas do HU/UFPI. As fezes foram armazenadas sob refrigeração até o momento da transferência para o laboratório responsável pelas análises, no prazo de até 72 horas. A concentração de CF foi determinada pelo método ELISA, e classificada de acordo com os valores de referência segundo Pavlidis, Chedgy, Tibble (PAVLIDIS; CHEDGY; TIBBLE, 2013): negativo para < 50 µg/g; indeterminado entre 50 e 200 µg/g e positivo para > 200 µg/g. Para a determinação do estado nutricional dos pacientes, foram aferidos peso e altura para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). O peso e a altura foram medidos em triplicata para a obtenção da média dessas variáveis. Os pacientes foram orientados, previamente, a usarem roupas leves no dia da avaliação. A classificação do estado nutricional foi realizada de acordo com os pontos de corte para o IMC estabelecidos pela World Health Organization (WHO, 2000).

As análises estatísticas foram realizadas no SPSS (Windows® versão 22.0.0.0, 2013). A normalidade da distribuição dos dados foi examinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados foram expressos em média,

mínimo e máximo, erro padrão da média e porcentagens. Para o estudo de correlação entre as variáveis foi aplicado o teste de correlação linear de Spearman. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

..... Resultados e Discussão

Participaram deste estudo 14 pacientes com RCU, com média de idade de 46 anos, sendo, 57,14% do sexo feminino, metade com ensino fundamental ou médio incompletos e IMC médio de 25,97 Kg/m². Dos 14 pacientes elegíveis 78,6% relataram não ter parentes com DII.

Com relação a CF, 64,2% pacientes apresentaram concentrações maiores que 200 µg/g (tabela 02). E a fase ativa da doença foi encontrada em igual percentual nesses pacientes, sendo 57,1% em atividade leve e 7,1% moderada (tabela 02). O estudo mostrou que houve correlação positiva e estatisticamente significativa entre a concentração de CF e a pontuação total e individual do escore de Mayo (figura 01).

O estudo avaliou a concentração da CF e sua relação com a atividade clínica da doença, determinada

Figura 01 – Correlação entre a pontuação total do escore de Mayo e a concentração da calprotectina

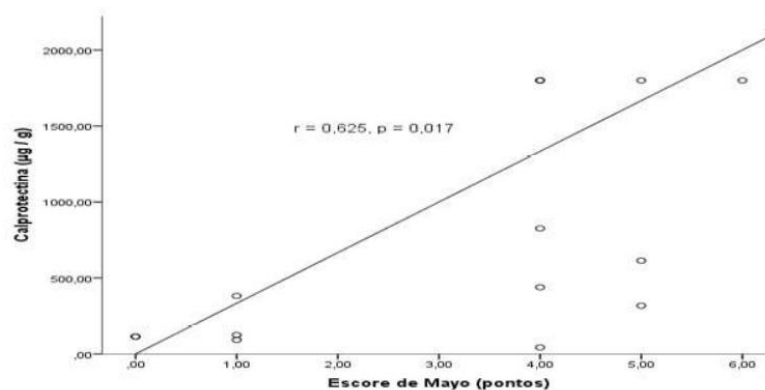


Tabela 01 - Características gerais da população de pacientes

	Média (n= 14)	Min-Máx	Erro padrão da média
Idade (anos)	46,0	20-64	3,59
IMC* (Kg/m2)	25,97	19,6-34,4	1,23
CF ** (µg/g)	733,3	43,1-1800,0	195,85
	n	%	
Sexo			
Feminino	8	57,14	
Masculino	6	42,86	
Escolaridade			
Fundamental Incompleto	4	28,6	
Médio Incompleto	3	21,4	
Médio Completo	4	28,6	
Graduação Incompleto	2	14,3	
Pós-Graduação	1	7,1	
Histórico familiar de DII***			
Sim	3	21,4	
Não	11	78,6	

* IMC: Índice de Massa Corporal; ** CF: calprotectina fecal; *** DII: doenças inflamatórias intestinais

por meio do escore de Mayo em pacientes com RCU, com predominância do sexo feminino e média de idade de 46 anos. O estudo demonstrou que metade dos pacientes tinham ensino fundamental ou médio incompletos. Segundo Casey (2017), a baixa escolaridade pode ser consequente aos sintomas presentes nas fases de recidiva da doença, caracterizada frequentemente por dores e urgência fecal, comprometendo as atividades cotidianas.

No que diz respeito à avaliação do estado nutricional, o estudo revelou elevado percentual de pacientes com sobrepeso. Nessa perspectiva é importante destacar que, o valor do índice maior que 25 Kg/m2 tem sido correlacionado positivamente com a concentração da CF (GAUSS et al., 2016). Segundo Kant, Fazakerley e Hull (2013), essa relação, pode ser considerada um indicativo de possível inflamação colorretal subclínica. Outros estudos também observaram que o IMC acima do recomendado está relacionado ao aumento da permeabilidade intestinal, que pode resultar no aumento de marcadores inflamatórios e disbiose intestinal (TEIXEIRA et al., 2012; HOLD, 2014). Logo a relação entre a CF e estado nutricional

na pode auxiliar no estabelecimento de tratamento não farmacológico para a RCU, como foco na proposição de terapêutica dietética especializada para normalização do peso, da permeabilidade intestinal, da microbiota e consequente redução da inflamação.

Com relação à análise da CF, como um biomarcador da atividade da doença, esta pesquisa revelou que mais da metade dos pacientes apresentaram valores positivos dessa proteína nas fezes. Corroborando com este achado clínico, observou-se predominância de pacientes em fase ativa da doença, avaliada pelo escore de Mayo. Também foi possível verificar que houve correlação positiva entre essas variáveis, demonstrando a relação entre esses parâmetros.

Os resultados encontrados corroboram com os estudos desenvolvidos por Chen et al.(2017) e Lee et al.(2019), que também demonstraram correlação significativa do escore de Mayo com a CF. Além disso, a concentração dessa proteína se correlaciona com a extensão da mucosa afetada e gravidade da doença, reforçando o papel da CF como um biomarcador inflamatório promissor

Tabela 02 — Distribuição dos pacientes com RCU de acordo com os valores de referência de calprotectina fecal e da atividade clínica da doença pelo escore de Mayo

Classificação	n	%
Calprotectina Fecal		
Negativo (CF < 50 µg/g)	1	7,1
Indeterminado (CF entre 50 e 200 µg/g)	4	28,6
Positivo (CF > 200 µg/g)	9	64,3
Atividade Clínica/Escore de Mayo		
Remissão	5	35,7
Leve	8	57,1
Moderada	1	7,1

*CF: calprotectina fecal.

e confiável na avaliação da inflamação da mucosa, e um possível preditor da atividade clínica da RCU, capaz de diferenciar pacientes em remissão histológica daqueles com evidência de atividade moderada a grave (LANGHORST et al., 2020; KAWASHIMA et al., 2016).

A avaliação da concentração da CF pode prever, em curto prazo e alta precisão, a recaída clínica em pacientes com DII. Avaliações seriadas deste marcador podem se constituir em ferramenta útil no monitoramento da inflamação subclínica, no estágio de remissão da doença, tornando essa proteína em um biomarcador substituto do exame endoscópico. Aliado a esses aspectos, a CF pode também servir como método de seleção dos pacientes que deverão se submeter à endoscopia durante a remissão clínica (KOSTAS et al., 2017).

Ainda pode-se destacar que a CF, como indicativo da atividade inflamatória da RCU, também pode sinalizar para a necessidade de mudança em fatores relacionados à inflamação, alteração na permeabilidade intestinal e da microbiota nesta DII, como os fatores dietéticos, pois evidências tem sugerido que os dietas com elevado consumo de alimentos de alto índice glicêmico, pobres em fibra e ricos em gordura trans, causem ativação do sistema imune inato, levando à excessiva produção de mediadores pró-inflamatórios e redução dos anti-inflamatórios (GERALDO; ALFENAS, 2008).

..... Conclusão

O estudo demonstrou que a calprotectina fecal pode ser um marcador inflamatório útil na avaliação da atividade da RCU, apresentando como grande diferencial, que sua determinação utiliza metodologia não invasiva, de menor custo e com possibilidade de repetição, de forma seriada, diferentemente da colonoscopia. Assim apresenta-se como um potencial biomarcador de acompanhamento clínico ambulatorial de pacientes com retocolite, bem como atuar como coadjuvante no estabelecimento de tratamento, como a terapêutica dietética.

Sobre os autores

Mayara Storel Beserra de Moura - Especialista em Nutrição Clínica. Mestre em Ciências e Saúde (PPG-CS/UFPI).

Nina Rosa Mello Soares - Nutricionista. Especialista em Nutrição Materno-Infantil. Mestre em Alimentos e Nutrição (PPGAN/UFPI).

Profa. Dra. Daniele Rodrigues Carvalho - Nutricionista. Professora do Curso de Nutrição (FSA). Mestre em Ciências e Saúde. Doutora em Alimentos e Nutrição.

Murilo Moura Lima - Médico gastroenterologista do Hospital Universitário (HU/UFPI).

Prof. Dr. José Miguel Luz Parente - Médico gastroenterologista do Hospital Universitário (HU/UFPI).

Professor do Curso de Medicina (UFPI). Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas (UNICAMP).

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira – Nutricionista. Mestre e Doutora em Ciência dos Alimentos – Universidade de São Paulo-USP. Docente do Curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí – CMPP.

Profa. Dra. Regina Márcia Soares Cavalcante – Nutricionista. Especialista em Saúde Pública. Mestre em Ciências e Saúde. Doutora em Alimentos e Nutrição. Professora Adjunta do Curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí – CSHNB.

.....
PALAVRAS-CHAVE: Retocolite ulcerativa. Biomarcadores. Inflamação.

KEYWORDS: Ulcerative colitis. Biomarkers. Inflammation.

.....
RECEBIDO: 4/9/23 - APROVADO:16/11/23

REFERÊNCIAS

- CASEY, G. Inflammatory bowel disease. Kai Tiaki: Nursing New Zealand. *Nurs N Z*. v.23,n.2,p.20–4,2017.
- CAVALCANTE, R.M.S.; LIMA, M.M.; PARENTE, J.M.L.; et al. Inflammatory Bowel Diseases and diet: an integrative review. *Rev Assoc Med Bras*. v.66,n.10,p.1449–1454,2020.
- CHEN J-M, LIU T, GAO S.; et al. Efficacy of noninvasive evaluations in monitoring inflammatory bowel disease activity: A prospective study in China. *World J Gastroenterol*. v.23,n.46,p.8235–47, 2017.
- DE SOUZA, H.S.P.; FIOCCHI, C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. v.13,n.1,p.13–27,2016.
- GAUSS, A.; GEIB, T.; HINZ, U.; et al. Quality of life is related to fecal calprotectin concentrations in colonic Crohn disease and ulcerative colitis, but not in ileal Crohn disease. *Med (United States)*. v.95,n.16,2016.
- GERALDO, J. M.; ALFENAS, R.C. G.Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica: evidências atuais. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, v.52, n.6, p.951–967,2008.
- HENDERSON, P.; CASEY, A.; LAWRENCE, S.J.; et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*.v.107,n.6,p.941–9, 2012.
- HOLD, G.L. The gut microbiota, dietary extremes and exercise. *Gut*.v.63, n.12, p.:1838–9, 2014.
- IKHTAIRE, S.; SHAJIB, M.S.; REINISCH, W.; et al. Fecal calprotectin: its scope and utility in the management of in-

flammatory bowel disease. *J Gastroenterol*.v. 51,n.5,p.434–46,2016.

KANT, P.; FAZAKERLEY, R.; HULL, M.A. Faecal calprotectin levels before and after weight loss in obese and overweight subjects. *Int J Obes*.v.37, n.2,p.317–9, 2013.

KAWASHIMA, K.; ISHIHARA, S.; YUKI, T.; et al. Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. v.16, n.1, 2016.

KNIGHT-SEPULVEDA, K.; KAIS, S.; SANTAOLALLA, R.; et al. Diet and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & hepatology*, v.11,n.8,p. 511–520,2015.

KOSTAS, A.; SIKAVELLAS, S.I.; KOSMIDIS, C.; et al. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. v.23,n.41,p.7387–96,2017.

LANGHORST, J.; KAIREY, L.; OBERLE, A.; et al. Assessing Histological Inflammatory Activity in Patients With Ulcerative Colitis: A Diagnostic Accuracy Study Testing Fecal Biomarkers Lactoferrin and Calprotectin. *Crohn's Colitis*. v.2,n.3,p. 360. 2020.

LEE, Y.W.; LEE, K.M.; LEE, J.M.; et al. The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Korean J Intern Med*. v.34,n.1, p.72–80, 2019.

MALÍČKOVÁ, K.; JANATKOVÁ, I.; BORTLÍK, M.; et al. Fecal calprotectin levels in patients with idiopathic inflammatory bowel disease - Comparison of two commercial tests. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. v.57,n.4,p.147–53,2008.

PAVLIDIS, P.; CHEDGY, F.J.; TIBBLE, J.A. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol*. v.48,n.9,p.1048–54,2013.

ROKKAS, T.; PORTINCASA, P.; KOUTROUBAKIS, I.E. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: A diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. v.27,n.3,p.299–306,2018.

RUTGEERTS, P.; SANDBORN, W.J.; FEAGAN, B.G.; et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*.v.354,n.20,p.2200–2200,2006.

SCHOEPFER, A.M.; BEGLINGER, C.; STRAUMANN, A.; et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis Monit*. v.19,n.2,p.332–41,2013.

STROBER, W. Adherent-invasive E. coli in Crohn disease: bacterial “agent provocateur”. *J Clin Invest*. v 121, n 3, p 841–844, 2011.

TEIXEIRA, T.F.S.; SOUZA, N.C.S.; CHIARELLO, P.G.; et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clin Nutr*. v.31,n.5,p.735–40,2012.

UNGARO, F.; TACCONI, C.; MASSIMINO, L.; et al. MFSD2A Promotes Endothelial Generation of Inflammation-Resolving Lipid Mediators and Reduces Colitis in Mice. *Gastroenterology*. v.153,n.5,p.1363–1377.e6,2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical report series. Geneva: WHO Press; 2000.

ANEXO D– ARTIGOS E CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS NO PERÍODO DE 2019 A 2023

Biometals (2020) 33:15–27
<https://doi.org/10.1007/s10534-019-00225-0>



Zinc gluconate supplementation impacts the clinical improvement in patients with ulcerative colitis

Mayara Storel Beserra de Moura · Nina Rosa Mello Soares · Susy Érika de Lima Barros · Flaviane Alves de Pinho · Tomas Magno Costa Silva · Débora Cavalcante Bráz · Edivan Carvalho Vieira · Murilo Moura Lima · José Miguel Luz Parente · Dilina do Nascimento Marreiro · Adalberto Socorro da Silva · Nadir do Nascimento Nogueira

Received: 31 July 2019 / Accepted: 31 October 2019 / Published online: 19 January 2020
© Springer Nature B.V. 2020

Abstract Ulcerative colitis is an inflammatory bowel disease that affects the mucous membrane of the colon. The pathogenesis is not clear, but there is evidence of a complex interaction between genetic, environmental, and immunological factors. In this regard, we highlight the role of zinc in the immune system and probable control of the disease. This study evaluated the effect of zinc supplementation on the inflammatory response in patients with ulcerative colitis. A blind interventional study involving 41 patients of both sexes, who underwent either zinc gluconate supplementation ($n = 23$), or treatment with

a placebo (corn starch) ($n = 18$). Patients were evaluated for dietary zinc intake, plasma and erythrocyte zinc concentrations, and serum levels of Th1/Th2/Th17 type cytokines at baseline (T0) and 30 (T1) and 60 (T2) days after intervention. Patients in the zinc supplementation group had a lower probability of having an adequate zinc intake than placebo. In this same group, there was a significant difference between plasma zinc concentrations (T1 in relation to T0, T2 in relation to T1, and T2 in relation to T0) and erythrocyte zinc (T1 in relation to T0 and T2 in relation to T1). Zinc supplementation resulted in

M. S. B. de Moura · N. R. M. Soares
Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil
e-mail: mayarastorel@hotmail.com

N. R. M. Soares
e-mail: nina_rosal@hotmail.com

S. É. de Lima Barros
Postgraduate Program in Sciences and Health, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil
e-mail: susylima.barros@gmail.com

F. A. de Pinho
School of Veterinary Medicine and Zootecnia, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil
e-mail: flavianealves@hotmail.com

T. M. C. Silva
Postgraduate Program in Chemistry, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil
e-mail: tom_magno15@hotmail.com

D. C. Bráz
Department of Pharmacy, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil
e-mail: deboracavalcantebraz@globomail.com

E. C. Vieira
Department of Chemistry, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil
e-mail: edivanvieira@yahoo.com.br

M. M. Lima · J. M. L. Parente
University Hospital, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil
e-mail: murilo.lima@ebserh.gov.br

J. M. L. Parente
e-mail: jparente@ufpi.edu.br

D. do Nascimento Marreiro · N. do Nascimento Nogueira
Department of Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil
e-mail: dilina.marreiro@gmail.com

significant changes in the concentrations of IL-2 and IL-10 without differences in the other interleukins. Zinc gluconate intervention in patients with ulcerative colitis improves the nutritional status of this mineral in these patients and positively influences their clinical outcome, reinforcing the role of zinc as an important dietary component in disease control.

Keywords Ulcerative colitis · Zinc · Inflammation · Cytokines · Biomarkers

Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBDs) are characterized by inflammations chronic and recurrent of the gastrointestinal (GIT) that present two distinct phenotypes: Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) (Abraham and Cho 2009). The pathogenesis of IBD is still unclear, but it is known that there is a complex interaction between genetic, environmental and immunological factors, and may be associated with an inadequate or exaggerated immune response to the constituent bacteria of the intestinal microbiota in genetically predisposed individuals (Boyapati et al. 2015; Bamias et al. 2014), resulting in the imbalance between cytokines with pro-inflammatory and anti-inflammatory activity (Abraham and Cho 2009; Bamias et al. 2014).

UC always involves the colon, affects only the superficial layers of the intestinal wall (Kaser et al. 2010; Ordás et al. 2012) and presents three characteristic symptoms: rectal bleeding, bloody diarrhea, and abdominal pain (Conrad et al. 2014). In these individuals, immunological dysfunctions become permanent, with limited capacity to combat pathogen adhesion and repair acute traumas, establishing a chronic inflammatory state (Bamias et al. 2014).

Different cytokines and other inflammatory mediators have been identified in UC, where the production of these proteins plays a critical role in colon tissue damage, modulating important cellular functions, such as cell proliferation and differentiation (Hisamatsu et al. 2013).

Micronutrients play a key role in the proper functioning of the immune and antioxidant systems (Mocchegiani et al. 2012). Zinc (Zn) is an essential mineral required for the normal functioning of the cell, your deficiency of which influences the survival, proliferation, and differentiation of cells of the immune system, such as monocytes, natural killer cells, T, and B cells. T-cell subsets are particularly sensitive to changes in the concentrations of this mineral (Bonaventura et al. 2015; Haase and Rink 2014). Studies suggest that supplementation with this mineral may be an effective measure to induce tolerance in adverse immune reactions (Maywald and Rink 2017). In addition, Soares et al. (2018) demonstrated that an increased dietary intake of Zn improves serum Zn concentrations, as well as the expression of mineral transporters, such as ZIP14, reduce pro inflammatory cytokines, and promotes a better homeostatic control of Zn.

Homeostatic mechanisms allow for the normal maintenance of total Zn levels in the body. However, it is worth noting that a deficiency in this mineral can occur due to low dietary intake, a decrease in the absorptive capacity of the intestine, and gastrointestinal losses due to the lesions in the intestinal tissue caused by disease (Livingstone 2015). Considering the role of Zn in the immune response and nutritional disorders caused by UC, this study aimed to evaluate the effect of Zn gluconate supplementation on inflammatory markers in patients with UC.

Patients, materials and methods

Study design

A blinded intervention study as performed in patients with UC attended at the University Hospital (UH) of the Federal University of Piauí—UFPI/NE/BRAZIL. The ethical and methodological aspects of the study were approved by the ethics committees of the Federal University of Piauí and of the UH of UFPI. All participants signed an informed consent form. The

A. S. da Silva
Laboratory of Immunogenetics and Molecular Biology,
Federal University of Piauí, Teresina, Piauí, Brazil
e-mail: adalbertosocorro@gmail.com

N. do Nascimento Nogueira (✉)
Departamento de Nutrição, Universidade Federal do
Piauí, Campus Universitário Ministro Petrônio Portela,
Ininga, Teresina, PI CEP: 64049-550, Brazil
e-mail: nadirn@uol.com.br

ethical and methodological aspects of the study were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of 1964, and the protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Piauí (code 32479814.2.0000.5214) and by the Research Ethics Committee of the University Hospital of UFPI. All of the patients gave written informed consent.

Patients

The study involved 41 patients, of both sexes, aged between 18 and 69 years and diagnosed with UC in the active phase and in disease remission. Patients were clinically characterized based on clinical, laboratory, endoscopic, and histopathological findings.

The participants were selected for the study according to the following inclusion criteria: non-smokers, not consuming alcohol chronically, absence of chronic diseases, such as diabetes mellitus, cardiovascular, rheumatic, chronic renal failure and other diseases involving inflammatory process; not using vitamin and mineral supplements and/or medicines that could interfere with the metabolism of zinc, as well as patients in therapy involving monoclonal antibodies. Patients who could not be contacted, who did not continue to use the supplement, started therapy involving monoclonal antibodies and those who did not provide biological samples were excluded from the study.

The flowchart presented in Fig. 1 illustrates the experimental protocol used in this study. A questionnaire was used to obtain information regarding the clinical and family history of the patients. To assess patient food intake, the study participants received a 3-day food diary that was returned during the visit for first collection of biological samples.

Intervention

As a result of the plasma Zn analysis patients with low concentrations ($\text{Zn} < 70 \mu\text{g/dL}$) were supplemented with Zn gluconate capsules (35 mg/day), constituting the supplemented group and patients with normal plasma Zn values ($> 70 \mu\text{g/dL}$, Gibson 2005) received placebo (corn starch capsules, 35 mg/day), constituting the placebo group. The capsules were ingested daily in the morning, after fasting, for a total of 60 days. The effect of the intervention was evaluated

by measuring the following parameters: plasma and erythrocyte Zn concentrations and serum concentrations of cytokines at after 30 (T1) and 60 (T2) days of intervention. Zn gluconate was selected for this study, as it exhibits more efficient absorption compared to that of Zn oxide and has been more extensively studied than Zn citrate (Wegmüller et al. 2014).

Collection and separation of biological material

For the biochemical analyzes of Zn and cytokines, 15 mL of venous blood was collected by the clinical laboratory of the referring hospital from patients who had been fasted for at least 8–12 h. From this a total of 10 mL was transferred to demineralized test tubes containing 30% sodium citrate as an anticoagulant (10 $\mu\text{L/mL}$ whole blood) for Zn analysis. The remaining 5 mL were transferred to test tubes containing an anti-clotting factor to obtain the serum used for cytokine determinations. All materials used for the Zn analyses were previously demineralized in 30% nitric acid solution baths and were analytical grade reagents.

Determination of plasma and erythrocyte Zn concentration

Treatment of samples

All plasma and erythrocyte samples were subjected to microwave oven treatment (Model Microwave 3000 (Microwave Reaction System: Anton Paar®, Australia) prior to Zn determination, according to the method described by Massocatto et al. (2013) and Menezes (2010) oven in order to reduce their viscosity. For the digestion plasma, 1 mL of sample, 2.0 mL of nitric acid, 0.5 mL of nitrogen peroxide, and 1.5 mL of ultra-pure water (MiliQ®) were used and for the erythrocytes, 0.5 mL of sample, 0.5 mL of nitric acid, 0.5 mL of nitrogen peroxide, and 2 mL of ultra-pure water (MiliQ®).

Determination of plasma Zn concentration

The determination of plasma Zn concentration was performed by flame atomic absorption spectrometry (AAS), model FAAS 240FS (VARIAN®, Mulgrave, Victoria, Australia), according to the method described by Rodriguez et al. (1989). Triplicate

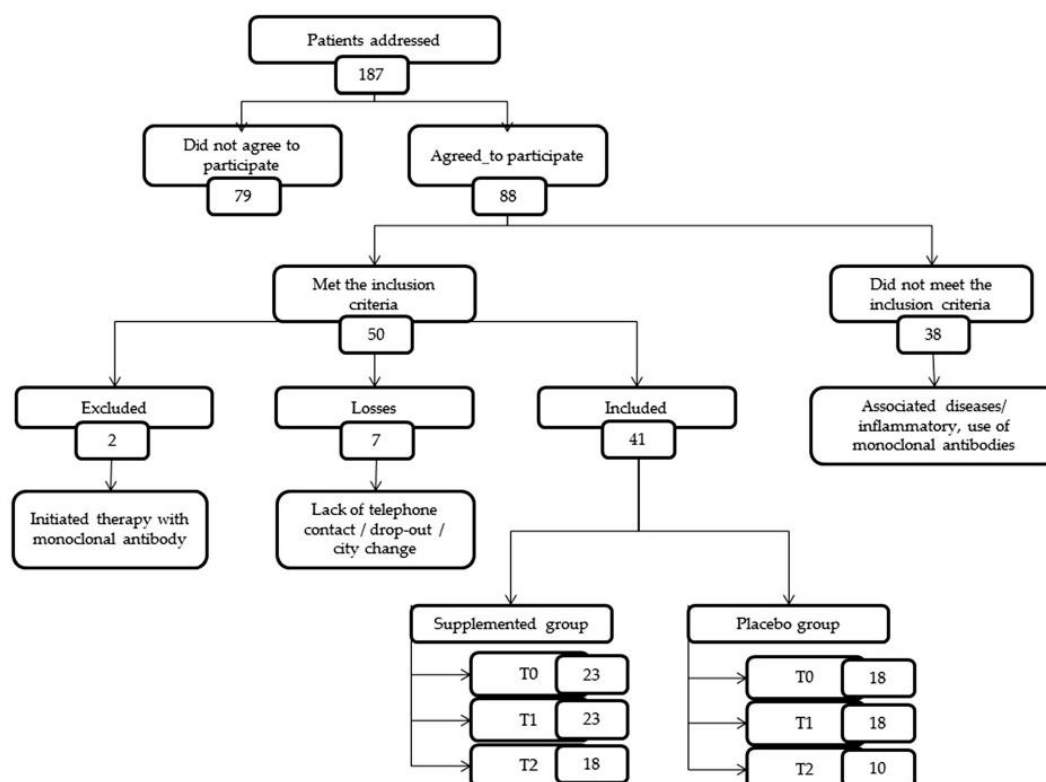


Fig. 1 Flowchart of the experimental protocol of the study with the different intervention groups

samples were prepared following the protocol described above, and were aspirated directly into the flame of the spectrophotometer. During the reading of the samples, the AAS apparatus was adjusted to the following working conditions: wavelength ($\lambda = 213.9$ nm); spectral slit of 0.7 nm; oxidizing flame acetylene/air; atomizer-burner system with a height of 7.5 mm, and a nebulizer with an impact bead, and three readings with a 3-s integration time.

The equipment was calibrated with a 1% aqueous solution of nitric acid, prepared by dilution of a Zn Tritizol[®] standard (MERCK), at concentrations of 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.75, 1.0, and 1.5 $\mu\text{g Zn/mL}$, the results being given as absorbances and expressed in $\mu\text{g/dL}$, representing the mean concentration of the samples prepared in triplicate. The nutritional status relative to plasma Zn was performed using the of reference values of 70 to 110 $\mu\text{g/dL}$ (Gibson 2005).

Determination of erythrocyte Zn concentration

For the measurement of Zn in erythrocytes the digestion protocol described above was followed, and the samples were aspirated into the flame of an ASS. The blank was prepared with 2.0 mL of nitric acid, 0.5 mL of hydrogen peroxide, and 2.5 mL of ultra-pure water (Milli-Q[®]) and read parallel to the samples.

The measurement of Zn in erythrocytes was performed in triplicate using the same equipment and conditions described for plasma. In order to express erythrocyte Zn concentrations/hemoglobin mass ($\mu\text{g/g Hb}$) samples were prepared for analysis of Hb concentration using the cyanomethohemoglobin method (Van Assendelft 1972), by measuring absorbance on a Vis-UV spectrophotometer (FEMTO[®] model 700 s, São Paulo, Brazil) at 540 nm. From the Zn and Hb levels, the concentration of erythrocyte Zn

was expressed as $\mu\text{g Zn/g Hb}$. The nutritional status relative to Zn in erythrocytes was evaluated using the reference values of 40–44 $\mu\text{g Zn/g Hb}$ (Guthier and Picciano 1994).

Determination of the cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , and TNF- α

Serum cytokine concentrations were determined by the Cytometric Bead Array (CBA) method using the Th1/Th2/Th17 Human Kit (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) according to the manufacturer's instructions. For data analysis the FCAP Array software (BD Biosciences) was used, and values were expressed in pg/mL.

Evaluation of dietary intake of Zn

The dietary intake of Zn was evaluated using the three-day food registration method, completed on non-consecutive days, two during the week and one at the end of the week (Saturday or Sunday). The patients were advised on the correct way to register the food and the portions, aided by an illustrative album of sizes and home measures. During the study period patients maintained their eating habits, receiving specific dietary guidelines only after the study was completed.

Information on energy, macro, and micronutrients were calculated using Nutwin software (version 1.5.2.51) from the Department of Informatics of Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, whose database contained data from the Brazilian Table of Food Composition (TACO 2011). The adequacy of the Zn consumption was calculated by the probabilistic method (Soares, Penha, and Moura 2013), based on the estimated average requirement (EAR) (Institute of Medicine 2001), according to gender and intrapersonal variation of the intake.

Evaluation of clinical evolution

The activity of UC was determined using the Mayo score (Rutgeerts et al. 2005), at different intervention times, which comprises 4 items: stool frequency; rectal bleeding; endoscopic findings and global assessment by a physician. The score of each item varies from 0 to 3 and the final sum corresponds to the score, which is divided into four classifications: remission ($0 \leq 2$), mild activity (3–5), moderate

activity (6–10) and severe activity (11–12). The lower the score value, the better the patient's clinical condition. It is noteworthy that the score obtained for endoscopy before supplementation was maintained for the other intervention times, due to the short time to observe changes in the intestinal mucosa and to be an invasive exam. To evaluate the clinical response of patients after supplementation with Zn, the reduction in mean score was considered positive.

Statistical analysis

The data were analyzed using the SPSS program (for Windows® version 22.0.0.0, 2013). Normality of data distribution was examined using the Kolmogorov–Smirnov test. To compare the times in the same group, a paired Student's *t* test was used for data with normal distribution, and the Wilcoxon test for nonparametric data.

Comparison of means between groups was performed by applying an independent Student's *t* test for normal distribution data and a Mann Whitney test for the non-normal distribution data. For the correlation study between the variables the Pearson and Spearman linear correlation tests were applied to the data with normal and non-normal distributions, respectively. Graphs were generated using GraphPad Prism (for Windows version 6.01, 2012). A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The group supplemented with Zn had 69.57% females and mean age was 47.22 ± 11.8 years; the placebo group had 50% females, and the mean age was 45.33 ± 12.4 years ($p = 0.623$).

According to Fig. 2, the dietary intake of Zn differed for men and women, and adopting the probabilistic method presented in the methodology, the average likelihood of Zn adequacy for the supplemented group was 64.83% and for the placebo of 87.02%.

A summary of the disease severity in the Zn-supplemented or placebo subjects over time is presented in Table. After 30 and 60 days, an increase in the percentage of patients in the remission stage of the disease was observed in both the Zn-supplemented group (89.47%) and the placebo group (90%).

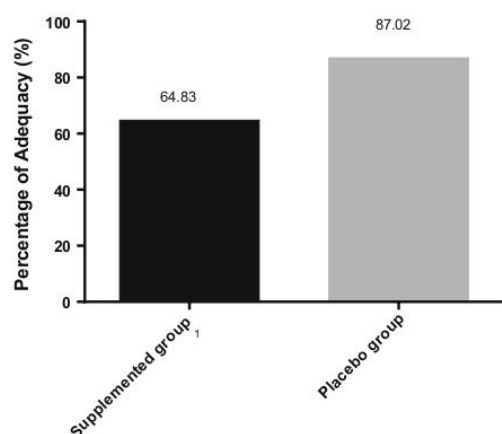


Fig. 2 Likelihood of adequacy of Zn intake according to estimated average requirement (EAR): 9.4 mg/day for male and 6.8 mg/day for female (Institute of Medicine 2001). Reference values: Zn 100%. ¹One patient did not fill in the food record

Additionally, the percentage of patients who exhibited moderate disease (10%) was increased in the placebo group.

As shown in Table 1, plasma Zn concentrations increased significantly ($p < 0.05$) after supplementation with Zn gluconate at T1 and T2 when compared to T0. In the placebo group, there was a significant reduction in plasma Zn concentrations at T1 and T2 compared with that in T0 ($p < 0.05$). With respect to erythrocytes, Zn supplementation promoted a significant increase ($p < 0.05$) in Zn concentrations at T1 and T2, when compared with T0. In the placebo group, there was a significant reduction ($p < 0.05$) in erythrocyte Zn levels at T1 compared to that at T0 and T2. Comparing the effect of Zn intervention between the groups and the different intervention times, the study did not show a significant difference in plasma Zn at T1 ($p = 0.655$) and T2 ($p = 0.980$) and for erythrocyte Zn at T2 ($p = 0.485$).

With regard to the effect of Zn supplementation on inflammatory markers the study demonstrated a significant reduction in IL-2 cytokine concentrations ($p = 0.026$) and IL-10 ($p = 0.002$) at T2 when compared to T0 (Table 2). With respect to the other cytokines (IL-4, IL-6, IL-17A, TNF- α , and IFN- γ), at different times (T1 and T2) Zn supplementation promoted changes in concentrations, but these were not statistically significant ($p > 0.05$).

The study also showed that the group supplemented with Zn presented positive correlation at time T0 (Fig. 3), between the cytokines TNF- α and IFN- γ ($p = 0.021$, $r = 0.447$), and TNF- α and IL-2 ($p = 0.000$, $r = 0.774$), and at time T1 (Fig. 4) between IL-4 and IL-2 ($p = 0.02$, $r = 0.615$), TNF- α and IL-2 ($p = 0.007$, $r = 0.549$), IL-6 and IL-2 ($p = 0.005$, $r = 0.565$) and TNF- α and IL-4 ($p = 0.046$, $r = 0.420$). In the placebo group at time T1 (Fig. 5), there was a positive correlation between IL-2 and IL-10 ($p = 0.031$, $r = 0.510$), IL-4 and IL-10 ($p = 0.024$, $r = 0.563$), TNF- α and IL-10 ($p = 0.007$, $r = 0.614$), and IL-4 and IL-17A ($p = 0.024$, $r = 0.529$). No correlation was found for the other analyzed parameters.

Data on disease activity at different intervention times are shown in Table 3. It can be observed that there was a significant reduction in the average Mayo score after 30 and 60 days of Zn gluconate supplementation, an event not observed for the placebo group.

Discussion

In this study we analyzed the effect of Zn supplementation on mineral status and of the inflammatory markers in patients with UC, after different intervention times of 30 and 60 days.

With respect to the dietary intake of Zn, patients in the Zn supplemented group were less likely to have an adequate Zn intake than the placebo group. This result is consistent with the low concentrations of plasma Zn found in the Zn supplemented group, reflecting the effect of reduced Zn intake on the nutritional status of patients in this group. In Brazil, there are no data on the prevalence of Zn deficiency (Pedraza and Sales 2015). Epidemiological data have shown that 17% of the world's population consume Zn below the recommended levels, and that 20% have Zn deficiency (King et al. 2016; Tuerk and Fazel 2009).

The study showed that in UC patients supplementation promoted a significant increase in Zn plasma concentrations at the different times studied. This result demonstrates the efficacy of Zn gluconate intervention, in spite of the intestinal changes frequently observed in these patients, which often compromises the absorption of nutrients and increases their demand, aggravated by inflammatory conditions.

Table 1 Mean values, standard error of mean and range of plasma and erythrocyte Zn concentrations in UC patients in the different groups and at the times studied

Groups	Zn biochemical parameters	T0	T1	T2	P value (between times)		
		n = 23 Mean ± SEM	n = 23 Mean ± SEM	n = 18 Mean ± SEM	(T0 × T1)	(T1 × T2)	(T0 × T2)
Supplemented	Plasma (µg/dL)	53.2 ± 2.38	74.8 ± 4.35	67.52 ± 3.05	0.000^a↑	0.18 ^b	0.003↑
	Erythrocyte (µg/gHb)	27.83 ± 2.00	32.78 ± 1.53	35.89 ± 1.82	0.017^b↑	0.17 ^a	0.011↑
Placebo		n = 18 Mean ± SEM	n = 18 Mean ± SEM	n = 10 Mean ± SEM			
	Plasma (µg/dL)	82.39 ± 2.6	71.66 ± 5.17	67.38 ± 3.22	0.041^b↓	0.205 ^b	0.001^a↓
	Erythrocyte (µg/gHb)	34.9 ± 1.94	26.0 ± 1.00	38.1 ± 2.46	0.004^b↓	0.008^b↑	0.948 ^a
P value (between groups)	Plasma	0.000^c	0.655 ^d	0.980 ^d			
P value (between groups)	Erythrocyte	0.007^c	0.001^d	0.485 ^d			

T0 (initial time), T1 (30 days after intervention), and T2 (60 days after intervention). SEM: standard error of mean

Reference values: plasma Zn 70–110 µg/dL; Zn erythrocyte 40–44 µg/gHb

Comparison between times: ^adependent student's *t* test; ^bWilcoxon test. Comparison between groups: ^cindependent student *t* test; and ^dMann–Whitney test; bold = statistically significant values; ↑ = increase in concentration (mean); ↓ = reduction in concentration (mean)

It also reinforces the thesis that Zn levels can be acutely changed in organisms by supplementation (Wessells et al. 2010), as well as confirming the bioavailability of Zn in the form of gluconate, which has a similar absorption to Zn citrate and is better than Zn oxide (Wegmüller et al. 2014). This result corroborates with those found by Matias et al. (2015) who also observed a significant increase in the plasma concentrations of Zn in patients with UC, after supplementation with Zn gluconate.

The impact of Zn supplementation on erythrocytes showed an increase in Zn concentrations after 60 days of intervention. This result can be attributed to the fact that erythrocyte Zn levels respond more slowly to changes in nutritional status due to the long half-life of these cells (120 days), and are less influenced by inflammation caused by disease (Stefanowicz et al 2013; Van Dael and Deelstra 1993). Supporting these findings, it is worth noting that the differences found for plasma and erythrocyte Zn concentrations between the two groups, observed at time T0, became non-existent for plasma after 30 days of supplementation and for erythrocytes after 60 days of supplement use. These results provide evidence of the efficacy of supplementation in improving both the Zn status.

In this study involving the evaluation of inflammatory markers we observed that after 60 days of Zn gluconate supplementation there was a reduction in serum IL-2 levels, indicating a likely reduction in the stimulation of lymphocyte proliferation; this suggests a role for Zn in the inflammatory response.

This can also be justified by the weaker correlation between IL-2 and TNF-α at time T1 when compared to that at T0, and its non-existence at T2, strengthening the participation of this micronutrient in the immune response. In this regard, the importance of IL-2 in the immune response is not only based on its role in T-cell proliferation, but also on the formation of memory T cells and the development of regulatory T cells that produce inhibitory cytokines, such as TGF-β1 and IL-10 (Malek 2008; Melo and Carvalho 2009).

Based on this relationship the study also demonstrated a reduction in the concentration of serum IL-10 levels in the Zn-supplemented group after 60 days of treatment, which occurred parallel with the reduction in the Mayo average score, suggesting an attenuation in the signs and symptoms of the disease leading to the remission stage. This result suggests that Zn exerts a positive effect by attenuating inflammatory markers to improve the clinical condition of these patients, since

Table 2 Mean values, standard error of mean and range of serum cytokine concentrations in UC patients in the different groups and at the times studied

Cytokine	Supplemented group			Placebo group			P value Between groups			
	Concentration (pg/mL)		P value (between times)	Concentration (pg/mL)		P value (between times)				
	Mean ± SEM	(range)		T0×T1	T1×T2			T0×T2		
IL2-T0	4.18 ± 1.08	(0.00–19.82)	0.286 ^b	0.552 ^b	0.026^b↓	2.00 ± 0.38 (0.00–4.54)	0.842 ^b	0.624 ^b	0.859 ^a	0.249 ^d
IL2-T1	3.94 ± 1.21	(0.00–3.950)				2.73 ± 0.88 (0.00–15.52)				0.420 ^d
IL2-T2	1.63 ± 0.51	(0.00–8.840)				2.30 ± 0.81 (0.00–7.03)				0.492 ^d
IL4-T0	1.27 ± 0.38	(0.00–7.620)	0.348 ^b	0.368 ^b	0.723 ^b	0.78 ± 0.22 (0.00–3.98)	0.868 ^b	0.553 ^b	0.859 ^b	0.579 ^d
IL4-T1	1.62 ± 0.53	(0.00–11.53)				0.76 ± 0.27 (0.00–4.99)				0.067 ^d
IL4-T2	0.78 ± 0.19	(0.00–3.140)				0.74 ± 0.25 (0.01–2.03)				0.938 ^d
IL6-T0	4.24 ± 0.92	(0.00–17.26)	0.738 ^b	0.379 ^b	0.332 ^b	4.11 ± 0.61 (0.00–11.13)	0.476 ^a	0.516 ^a	0.619 ^a	0.365 ^d
IL6-T1	3.47 ± 0.78	(0.00–16.87)				3.46 ± 0.69 (0.00–13.29)				0.520 ^d
IL6-T2	2.58 ± 0.87	(0.00–16.28)				3.19 ± 0.78 (0.00–6.41)				0.256 ^d
IL10-T0	2.21 ± 0.47	(0.77–11.97)	0.083 ^b	0.571 ^b	0.002^b↓	6.77 ± 5.10 (0.21–92.67)	0.913 ^b	0.953 ^b	0.859 ^b	0.014^d
IL10-T1	1.92 ± 0.86	(0.00–20.43)				6.00 ± 4.55 (0.00–82.65)				0.854 ^d
IL10-T2	1.03 ± 0.12	(0.00–1.840)				9.17 ± 7.47 (0.88–68.92)				0.053 ^d
IL17-T0	9.97 ± 2.47	(0.00–40.86)	0.116 ^b	0.572 ^b	0.485 ^b	9.43 ± 2.86 (0.00–38.67)	0.064 ^b	0.917 ^b	0.5 ^b	0.752 ^d
IL17-T1	18.76 ± 4.70	(0.00–92.72)				19.57 ± 5.87 (0.00–82.85)				0.861 ^d
IL17-T2	15.90 ± 7.04	(0.00–126.10)				6.88 ± 3.77 (0.00–30.01)				0.383 ^d
IFN-T0	3.13 ± 0.33	(0.00–6.950)	0.626 ^a	0.266 ^a	0.794 ^a	3.16 ± 0.38 (0.79–7.49)	0.653 ^b	0.594 ^b	0.825 ^b	0.960 ^e
IFN-T1	3.35 ± 3.30	(0.46–6.740)				3.81 ± 0.86 (0.46–17.50)				0.528 ^d
IFN-T2	3.00 ± 0.21	(0.00–5.880)				2.91 ± 0.59 (0.79–5.99)				0.938 ^e
TNF-T0	4.03 ± 1.03	(0.00–21.90)	0.537 ^b	0.316 ^b	0.758 ^b	1.74 ± 0.40 (0.00–6.09)	0.653 ^b	0.575 ^b	0.889 ^b	0.144 ^d
TNF-T1	4.16 ± 1.50	(0.00–35.67)				2.56 ± 0.83 (0.62–16.17)				0.216 ^d
TNF-T2	2.31 ± 0.23	(0.11–3.820)				2.4 ± 0.40 (1.00–4.58)				0.979 ^e

T0 (initial time), T1 (30 days after intervention), and T2 (60 days after intervention). SEM standard error of mean

Comparison between times: ^adependent student's *t* test; ^bWilcoxon test. Comparison between groups: ^cindependent student's *t* test; ^dMann–Whitney test. Bold =statistically significant values. ↓ = reduction (mean) in concentration

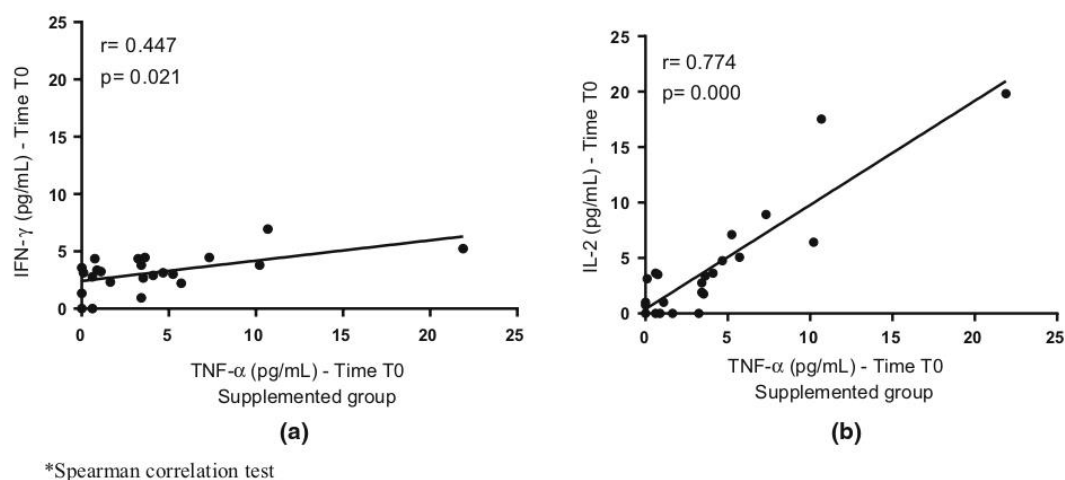


Fig. 3 Correlation between serum cytokine concentrations **a** TNF- α and IFN- γ and **b** TNF- α and IL-2 in ulcerative colitis patients in the supplemented group at time T0 (initial time)

low concentrations of Zn within the blood may be indicative of immunological dysfunction and may contribute to systemic inflammation (Skrovanek et al. 2014; Wong, Rinaldi and Ho 2015).

According to Mitsuyama et al. (2006), serum concentrations of IL-10 are elevated at the time of clinical improvement in patients and reduced when they enter the remission stage, suggesting the use of serum concentrations of this interleukin as a useful marker in monitoring the disease.

The absence of significant changes in IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α , and IFN- γ between the different intervention times, and between the groups, can be attributed to the fact that they are composed of patients with the same disease, differing only in plasma Zn concentration. Moreover, the low amount of Zn in the supplement offered (4.9 mg of Zn), contributed only with 44.54% and 61.25% of the recommended daily levels for men and women, respectively. Another explanation is that the intervention time may have been insufficient to promote considerable changes between groups. In addition, there is the possibility that the cytokines are restricted to sites of tissue inflammation, and since they have a relatively short half-life, an increase in circulatory levels will only occur under conditions of severe inflammation (Korolkova et al. 2015).

Regarding the IL-6 cytokine, the absence of significant changes can be attributed to the observation

that patients with UC are in the chronic phase and are at the remission stage of the disease. It must be noted that the most well-known function of IL-6 is its role in the synthesis of acute phase proteins (Zeitoun et al. 2010). Therefore, studies examining patients in the active state of this disease may contribute to a more detailed understanding of the relationship between Zn and this cytokine.

With respect to IL-17 and IFN- γ , the study does not allow us to make inferences about them, since they had similar behavior between the groups. However, the evidence shows that the treatment of CD4⁺ T-cells with Zn, in the presence of activated monocytes, results in the inhibition of the production of IFN- γ and Th17 cells, which produce IL-17. This finding suggests that the bioavailability of extracellular Zn may affect the response of CD4⁺ memory T cells by modulating signaling pathways (Lee et al. 2015).

Gong et al. (2015) have also demonstrated that Th17 and IL-17 levels in the blood and colon of patients with UC are significantly higher than those in regulatory T cells (Tregs) of healthy individuals. However, one factor to be considered is that this study compares patients with healthy individuals, which may explain the discordant results. Therefore, examining the kinetics of production of this cytokine in Zn supplementation studies in patients with the same disease may contribute to a better understanding of the relationship between IL-17 and Zn.

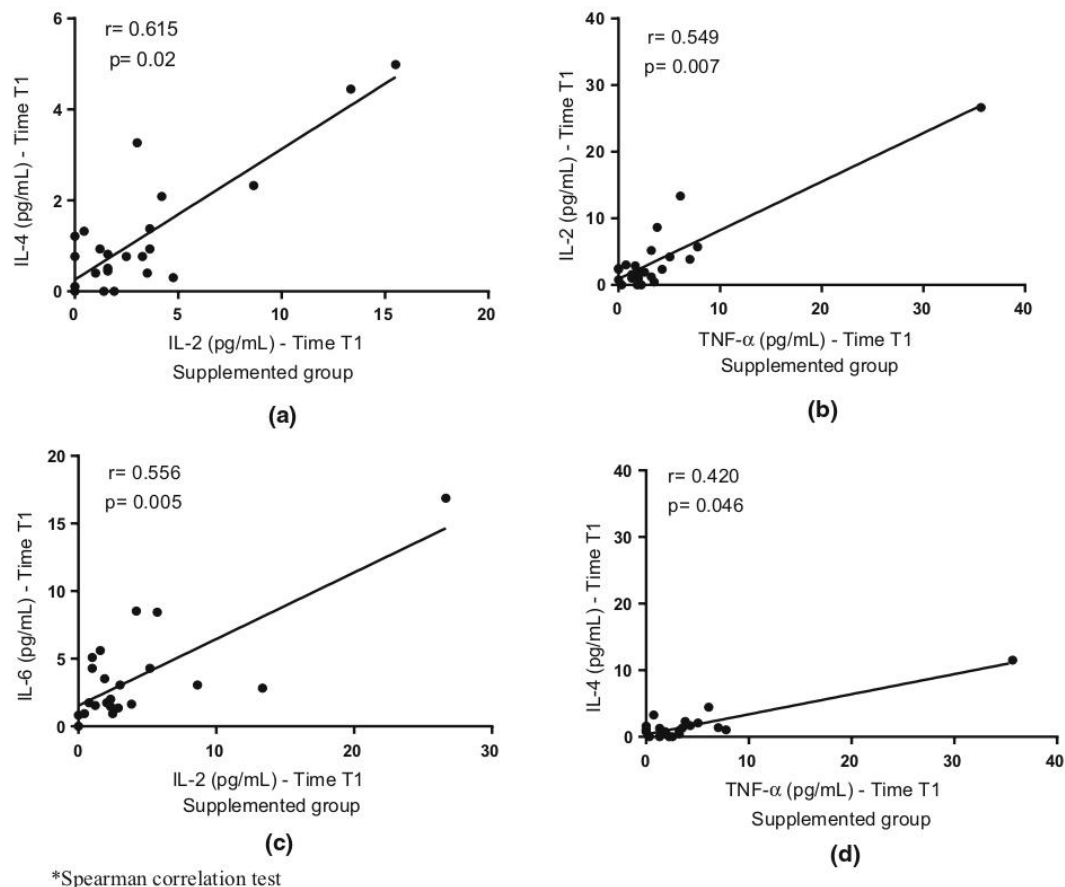
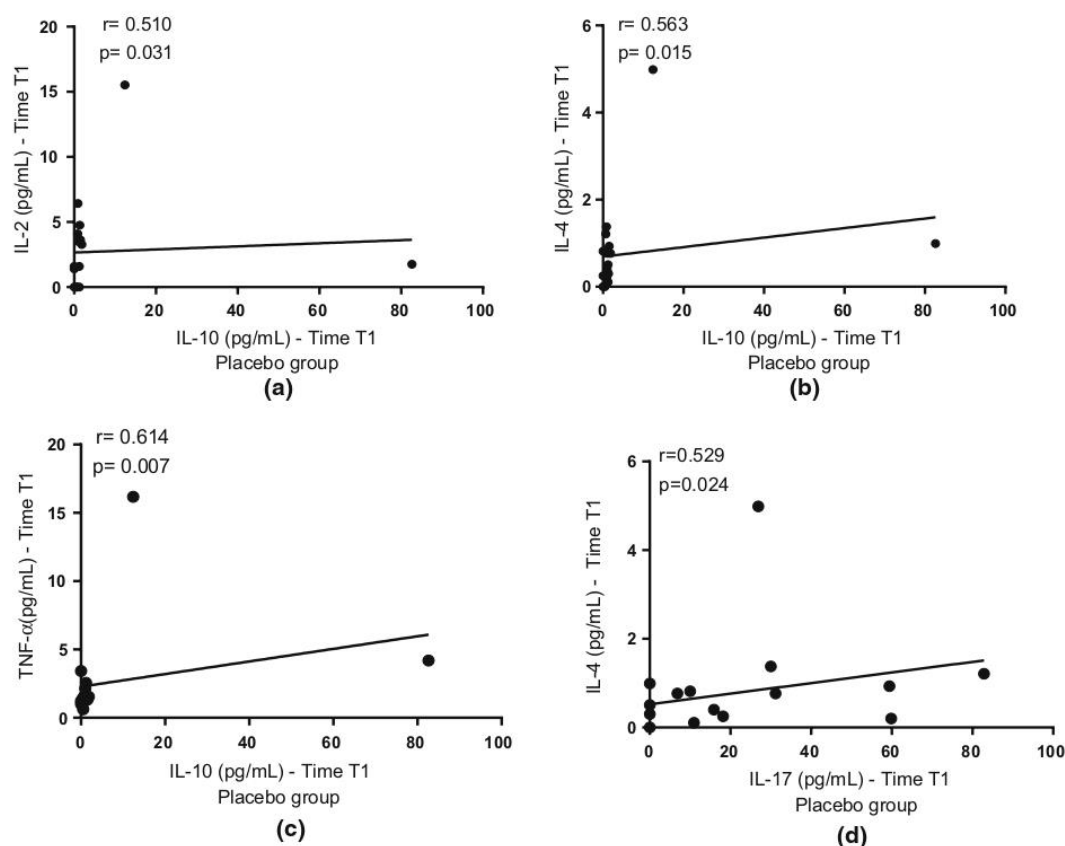


Fig. 4 Correlation between serum cytokine concentrations **a** IL-4 and IL-2; **b** TNF- α and IL-4; **c** IL-6 and IL-2 and **d** TNF- α and IL-4 in ulcerative colitis patients in the supplemented group time T1 (30 days after intervention)

This study also demonstrated that at time T0 there was a positive and significant correlation between TNF- α and IFN- γ , and TNF- α and IL-2, and Th1-type pro-inflammatory cytokines; this was not observed in the placebo group, which had adequate plasma Zn concentrations. In addition to participating in the humoral immune response and favoring a Th2 type response, IL-4, which also showed a correlation with TNF- α , at time T1, suppresses the pro-inflammatory responses of monocytes, such as production of TNF- α , acting as anti-inflammatory agent (Curfs et al. 1997). However, to better understand these correlations, studies with shorter time intervals are necessary since

these proteins have short half-lives (Oliveira et al. 2011).

In conclusion, our study demonstrates that Zn gluconate supplementation in patients suffering from UC improves their Zn status and promotes positive alterations in the inflammatory markers, particularly IL-2 and IL-10. These findings highlight the need for additional intervention studies incorporating the use of various mineral concentrations and evaluation times throughout the different stages of this disease to allow for a more complete understanding of the participation of mineral supplements in the inflammatory response and the clinical improvement of these patients.



*Spearman correlation test

Fig. 5 Correlation between serum cytokine concentrations **a** IL-2 and IL-10; **b** IL-4 and IL-10; **c** TNF- α and IL-10 and **d** IL-4 and IL-17 in ulcerative colitis patients in the placebo group at time T1 (30 days after intervention)

Table 3 Mean values and standard error of mean of Mayo Score in UC patients in the different groups and intervention times

Groups	Mayo Score			P value (between times) ^b		
	T0 Mean $\pm$ SEM	T1 Mean $\pm$ SEM	T2 Mean $\pm$ SEM	(T0 $\times$ T1)	(T1 $\times$ T2)	(T0 $\times$ T2)
Supplemented	n = 23 2.65 $\pm$ 0.46	n = 23 2.04 $\pm$ 0.40	n = 18 1.83 $\pm$ 0.46	0.115	0.028 ↓	0.049 ↓
Placebo	n = 18 1.72 $\pm$ 0.45	n = 18 1.11 $\pm$ 0.29	n = 10 1.6 $\pm$ 0.75	0.037 ↓	0.273	0.693
P value (between groups) ^a	0.156	0.67	0.794			

T0 (initial time), T1 (30 days after intervention), and T2 (60 days after intervention). SEM: standard error of mean

Comparison between groups: ^aindependent student *t* test; comparison between times: ^bdependent student's *t* test; bold = statistically significant values; ↓ = reduction (mean) in score

Acknowledgements The authors would like to thank the University Hospital of the Federal University of Piauí for access to its services and for sample collection; the Experimental Nutrition Laboratory (LANEX) for sample preparation, the Interinstitutional Nucleus of New Technologies Generation (GERATEC) group from the State University of Piauí for performing the Zn analysis; the Laboratory of Leishmaniasis (LABLEISH) for performing the cytokines analyses; the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for granting a scholarship during the entire period of the Master's degree; the Foundation for Research Support of the State of Piauí-FAPEPI, for financial support and Moita Neto JM for collaborating in the statistical analysis.

Author contributions MSBM and NRMS have collected the blood samples, analyzed the biochemical parameters, analysis and interpretation of the study results, have provided the statistical analyzes of the data and have participated to the redaction and the review of the manuscript; SELB, TMCS and ECV have participated to the analysis of zinc parameters, redaction and the review of the manuscript; FAP, DCB and ASS have participated to the analysis of the cytokines, redaction and the review of the paper; JMLP have made the clinical evaluation of the patients; DNM participated in the redaction and the review of the paper; NNN had guided and supervised all the development of the study, participated in the redaction and the review of the manuscript.

Compliance with ethical standards

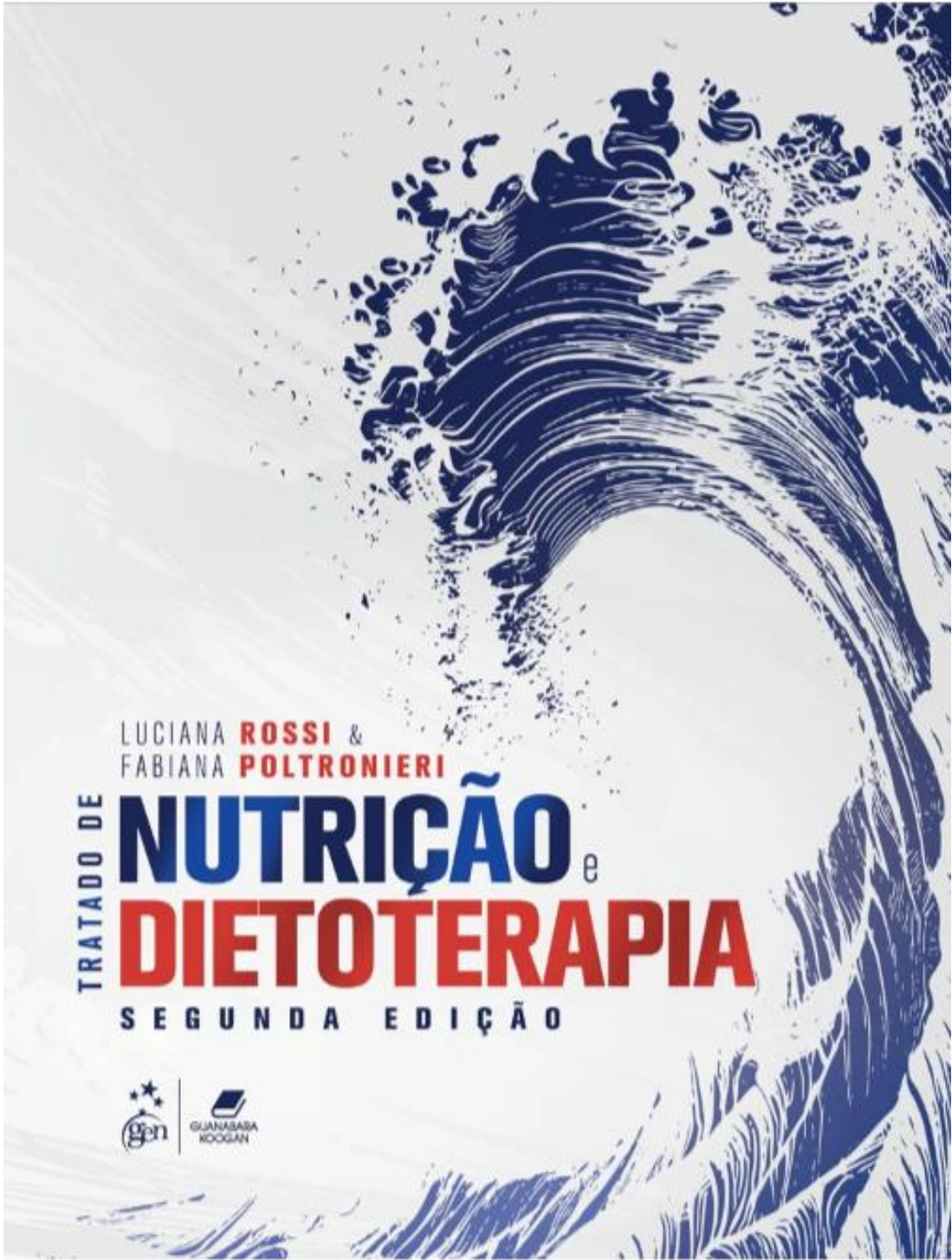
Conflicts of interest The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

- Abraham C, Cho JH (2009) Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 61:2066–2078. <https://doi.org/10.1056/nejmra0804647>
- Bamias G, Arseneau KO, Cominelli F (2014) Cytokines and mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol* 30:547–552. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000118>
- Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P (2015) Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 14:277–285. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.008>
- Boyapati R, Satsangi J, Ho G-T (2015) Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep* F1000(7):44
- Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW (2014) Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev* 13:463–466. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.028>
- Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA (1997) A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev* 10:742–780
- Gibson RS (2005) Assessment of chromium, copper and zinc status. In: Gibson RS (ed) *Principles of nutritional assessment*, 2nd edn. Oxford University Press, New York, pp 683–730
- Gong Y, Liu L, He X, Zhao H, Yang J, Li L, Lu A, Lin Y, Jiang M (2015) The th17/treg immune balance in ulcerative colitis patients with two different chinese syndromes: dampness-heat in large intestine and spleen and kidney yang deficiency syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015:1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/264317>
- Guthier HA, Picciano MF (1994) Micronutrient minerals. In: Guthier HA, Picciano MF (eds) *Human nutrition*. Mosby, New York, pp 351–357
- Haase H, Rink L (2014) Zinc signals and immune function. *BioFactors* 40:27–40. <https://doi.org/10.1002/biof.1114>
- Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T (2013) Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 137:283–297. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.10.008>
- Institute of Medicine (2001) Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. National Academy Press, Washington, DC
- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS (2010) Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 28:573–621. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101225>
- King JC, Brown KH, Gibson RS, Krebs NF, Lowe NM, Siekmann JH, Raiten DJ (2016) Biomarkers of nutrition for development (BOND). Zinc review. *J Nutr* 146:858S–885S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.220079>
- Korolkova OY, Myers JN, Pellom ST, Wang L, M'Koma AR (2015) Characterization of serum cytokine profile in predominantly colonic inflammatory bowel disease to delineate ulcerative and crohn's colitides. *Clin Med Insights Gastroenterol* 8:29–44. <https://doi.org/10.4137/CGast.S20612>
- Lee H, Kim B, Choi YH, Hwang Y, Kim DH, Cho S, Hong SJ, Lee WW (2015) Inhibition of interleukin-1 β -mediated interleukin-1 receptor-associated kinase 4 phosphorylation by zinc leads to repression of memory T helper type 17 response in humans. *Immunology* 146:645–656. <https://doi.org/10.1111/imm.12536>
- Livingstone C (2015) Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 30:3371–3382. <https://doi.org/10.1177/0884533615570376>
- Malek TR (2008) The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol* 26:453–479. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357>
- Massocatto CL, Diniz KM, Bolson JF, Gonçalves AC Jr (2013) Dragunski, Quantificação de elementos potencialmente tóxicos presentes em diferentes cultivares de grãos de soja e de milho comercializados na região Noroeste do Paraná. *Sci Agrar Parana* 12:182–192. <https://doi.org/10.1818/sap.v12i3.6548>
- Matias JP, Silva DMC, Cruz KJC, Silva KG, Feitosa MM, Medeiros LGO, Marreiro DN, Nogueira NN (2015) Effect of zinc supplementation on superoxide dismutase activity in patients with ulcerative rectocolitis. *Nutr Hosp* 31:1434–1437. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8402>
- Maywald M, Rink L (2017) Zinc supplementation induces CD4+CD25+Foxp3+ antigen-specific regulatory T cells and suppresses IFN- γ production by upregulation of Foxp3 and KLF-10 and downregulation of IRF-1. *Eur J Nutr* 56:1859. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1228-7>

- Melo KM, Carvalho BT (2009) Células T regulatórias: mecanismos de ação e função nas doenças humanas. *Rev bras alerg imunopatol* 32:184–188
- Menezes EA (2010). Determinação da disponibilidade de Ca, Cu, Fe, Mg e Zn em Amostras de Carnes Bovinas, Suínas e de Frango In natura e Processadas Termicamente. São Carlos. Doctoral Dissertation [Doctorate in Chemistry] – Chemistry Department, Federal University of São Carlos, São Paulo
- Mitsuyama K, Tomiyasu N, Takaki K, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takeda T, Kitazaki S, Tsuruta O, Sata M (2006) Interleukin-10 in the pathophysiology of inflammatory bowel disease: increased serum concentrations during the recovery phase. *Mediators Inflamm* 2006:1–7. <https://doi.org/10.1155/MI/2006/26875>
- Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Piacenza F, Basso A, Malavolta M (2012) Micronutrient (Zn, Cu, Fe) gene interactions in ageing and inflammatory age-related diseases: implications for treatments. *Ageing Res Rev* 11:297–319. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.01.004>
- Oliveira CMB, Rioko Sakata K, Issy AM, Gerola LR, Salomão R (2011) Citocinas e Dor. *Rev Bras Anestesiol* 61(2):255–265. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200014>
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ (2012) Ulcerative colitis. *Lancet* 380:1606–1619. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
- Pedraza DF, Sales MC (2015) Deficiência de zinco: diagnóstico, estimativas do Brasil e prevenção. *Nutrire* 40:397–408. <https://doi.org/10.4322/2316-7874.09513>
- Rodriguez MP, Narizano A, Cid A (1989) A simple method for the determination of zinc human plasma levels by flame atomic absorption spectrophotometry. *At Spectr* 10:68–70
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353:2462–2476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050516>
- Skrovanek S, DiGiulio K, Bailey R, Huntington W, Urbas R, Mayilvaganan B, Mercogliano G, Mullin JM (2014) Zinc and gastrointestinal disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5:496–513. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.496>
- Soares NT, Penha EDS, Moura OS (2013) Análise da Adequação do Consumo Alimentar de Grupos. In: Soares NT, Maia FMM (eds) Avaliação do Consumo Alimentar: recursos teórico e aplicação das DRIs, 1st edn. Medbook, Rio de Janeiro, pp 151–176
- Soares NRM, Moura MSB, Pinho FAP, Silva TMC, Barros SEL, Amorim AC, Vieira EC, Moita Neto JM, Parente JML, Pires e Cruz MSP, Marreiro DN, Nogueira ND (2018) Zinc supplementation reduces inflammation in ulcerative colitis patients by downregulating gene expression of Zn metalloproteins. *PharmaNutrition* 6:119–124. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2018.06.004>
- Stefanowicz FA, Talwar D, O'Reilly DSJ, Dickinson N, Atkinson J, Hursthouse AS, Rankin J, Duncan A (2013) Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. *Clin Nutr* 32:837–842. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.01.005>
- TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (2011) Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, 4nd. NEPA-UNICAMP, Campinas, SP, 161p. https://www.unicamp.br/nepa/taco/contar/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada
- Tuerk MJ, Fazel N (2009) Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 25:136–146. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328321b395>
- Van Assendelft OW (1972) The measurement of hemoglobin. In: Izak G, Lewis SM (eds) Modern concepts in hematology. Academic press, New York, pp 14–25
- Van Dael P, Deelstra H (1993) Selenium. *Inter J Vitam Nutr Res* 63:312–316
- Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Bmici M, Hurrell RF (2014) Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *J Nutr* 144(2):132–136. <https://doi.org/10.3945/jn.113.181487>
- Wessells KR, Jorgensen JM, Hess SY, Woodhouse LR, Pearson JM, Brown KH (2010) Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men. *J Nutr* 140:2128–2133. <https://doi.org/10.3945/jn.110.122812>
- Wong CP, Rinaldi NA, Ho E (2015) Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 59:2015. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400761>
- Zeitoun AA, Gad SS, Attia FM, Abu Maziad AS, Bell EF (2010) Evaluation of neutrophilic CD64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early- and late-onset neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis* 42:299–305. <https://doi.org/10.3109/00365540903449832>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



LUCIANA **ROSSI** &
FABIANA **POLTRONIERI**

TRATADO DE **NUTRIÇÃO** e
DIETOTERAPIA

SEGUNDA EDIÇÃO



Doenças Inflamatórias Intestinais

Nadir do Nascimento Nogueira • Mayara Storel Beserra de Moura •
Regina Márcia Soares Cavalcante

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), representadas pela retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC), são condições inflamatórias crônicas de etiologia ainda desconhecida. No entanto, acredita-se na interação de fatores genéticos, imunológicos, ambientais, incluindo a dieta e a microbiota intestinal.^{1,2}

A DC e a RCU são doenças complexas e heterogêneas. A RCU pode atingir qualquer faixa etária, porém, acomete mais frequentemente a partir da terceira até a quarta década de vida, enquanto a DC apresenta dois picos de manifestação, entre 20 e 40 anos e 50 e 60 anos, podendo também ocorrer em qualquer idade, sem diferença entre sexos.³

Além da idade, a DC e a RCU podem também se diferenciar quanto ao acometimento das camadas teciduais do intestino. A primeira acomete qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, embora o íleo e o cólon sejam mais atingidos, e agride a mucosa de modo transmural e descontínuo. A RCU, por sua vez, atinge o reto, podendo se estender até o cólon em um padrão contínuo, provocando inflamação apenas superficial da mucosa intestinal (Figura 60.1).⁴

Essas doenças ainda não têm cura e são caracterizadas por períodos de remissão e recidiva, podendo esta última ser desencadeada por lesões no epitélio intestinal, que favorecem a translocação bacteriana do lúmen para o tecido mucoso, resultando em resposta imune exacerbada e inflamação crônica.⁵

As DII afetam mais de 3,5 milhões de pessoas e sua incidência está aumentando em todo o mundo.⁶ No Ocidente, a RCU afeta 120 a 200/10⁵ pessoas-ano e a DC de 50 a 200/10⁵ pessoas-ano.⁷ Na América do Sul, estudos publicados entre janeiro de 1990 e dezembro de 2018 observaram que a quantidade de pacientes com DII é maior nessa região em comparação com outras regiões em desenvolvimento no mundo. A variação da incidência para a RCU foi de 4,3 a 5,3/10⁵ pessoas-ano e para a DC foi de 0,74 a 3,5/10⁵ pessoas-ano. A prevalência variou de 15 a 24,1/10⁵ habitantes para RCU e de 2,4 a 14,1/10⁵ habitantes para a DC.⁸

No Brasil, foram identificados apenas quatro estudos populacionais que se referem à incidência e à prevalência de DII no país: dois em São Paulo, um no Espírito Santo e outro no Piauí. Esses estudos demonstram um crescimento notável na incidência e prevalência estimada dessas doenças, com maior número de casos em regiões mais desenvolvidas.⁹

Como os sintomas das DII são variáveis, o diagnóstico deve ser feito a partir da anamnese, juntamente com achados de exames físicos, laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e histológicos.¹⁰

ETIOPATOGENIA

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento das ferramentas ômicas e a possibilidade de análises detalhadas de composição e função da microbiota intestinal humana, foi possível investigar o papel exercido pela comunidade bacteriana do intestino nos processos inflamatórios crônicos, incluindo os presentes nas DII. Em pessoas geneticamente predispostas, um fator ainda desconhecido promove a quebra da homeostase entre microbiota intestinal, epitélio intestinal e sistema imunológico, iniciando o processo inflamatório.^{16,17} Ainda não se sabe se as alterações da microbiota (disbiose) é causa ou consequência da inflamação; entretanto, já foi demonstrado que a população de microrganismos intestinais é influenciada por vários fatores ambientais, sendo a dieta um importante modulador desta. Nesse sentido, tem-se tornado crescente o uso de probióticos na terapêutica não farmacológica nas DII com o intuito de modular a microbiota e diminuir o risco de desenvolvimento dessas doenças, como também manter a fase de remissão.^{18, 19,20}

Embora os mecanismos fisiopatológicos exatos nos quais a dieta desempenha um papel no desenvolvimento das DII permaneçam desconhecidos, várias explicações foram propostas, incluindo seus efeitos na composição da microbiota intestinal, produção de metabólitos microbianos, alterações na imunidade e função de barreira da mucosa.²¹

A combinação da disbiose com alterações da permeabilidade intestinal ativa as células apresentadoras de antígenos, que os conduzem para as células TCD4⁺, desencadeando o aumento e o desequilíbrio entre células T_{efectoras} (Th1, Th2, Th17) e T_{reguladoras}. O aumento dessas células provoca incremento da produção de citocinas, resultando no desequilíbrio entre citocinas com atividade pró-inflamatória (fator de necrose tumoral alfa [TNF-α], interleucina [IL]-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 e IL-23) e anti-inflamatória (IL-4, IL-10 e fator transformador do crescimento beta [TGF-β]), gerando resposta inflamatória exacerbada (Figura 60.2).^{16,17}

Mudanças no padrão alimentar também têm sido relacionadas com o risco de desenvolvimento das DII. O rápido aumento da incidência dessas doenças nas últimas décadas em regiões de baixa incidência, como países asiáticos ou em desenvolvimento, mostra a influência do ambiente no surgimento da doença, mais especificamente o padrão da dieta ocidental, caracterizada pelo alto consumo de gorduras e proteínas, e baixa ingestão de frutas e verduras.¹⁸

QUADRO CLÍNICO

As DII podem apresentar sinais e sintomas leves ou graves durante a fase ativa da doença, e muitos deles tendem a reduzir ou desaparecer durante as remissões. Os principais sintomas incluem dor abdominal, diarreia, náuseas, sangramento retal e perda de peso, com grave impacto na qualidade de vida dos pacientes.^{19,20}

A RCU é classificada de acordo com a gravidade, mediante a avaliação de dados clínicos, laboratoriais e endoscópicos, enquanto a extensão do processo inflamatório é avaliada pelo exame endoscópico. A classificação fenotípica da RCU é realizada de acordo com a extensão do envolvimento do cólon (E1: proctite ulcerativa; E2: RCU do lado esquerdo, distal à flexura esplênica e E3: extensa, proximal à flexura esplênica) e a gravidade da doença (S0: remissão clínica; S1: RCU leve; S2: RCU moderada e S3: RCU grave).²¹ O Escore de Mayo é um dos índices de avaliação da atividade clínica da RCU mais empregados na prática clínica e em protocolos de pesquisa (Tabela 60.1).²² A gravidade e a extensão da doença, principalmente na fase ativa, são acompanhadas por perda de peso, anemia ferropriva, leucocitose, hipalbuminemia, elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa, além do número de plaquetas.

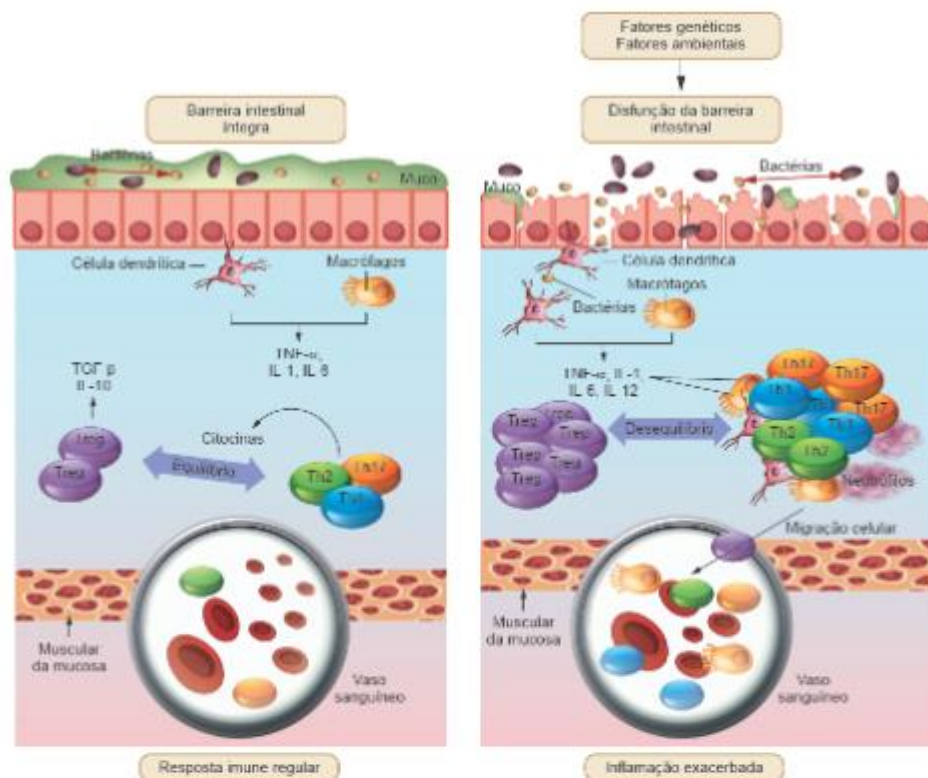


Figura 60.1 Locais de manifestação das doenças inflamatórias intestinais. IL, interleucina; TGF- β , fator transformador do crescimento beta; Th, célula T helper; $TNF-\alpha$, fator de necrose tumoral alfa; Treg, célula T reguladora.

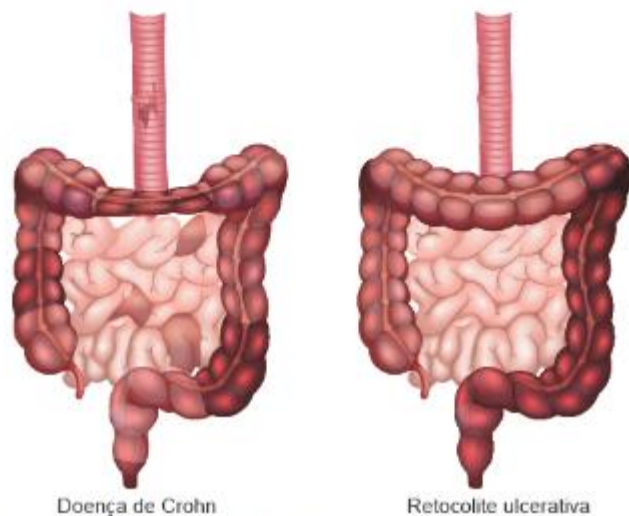


Figura 60.2 Sistema imune intestinal saudável e inflamado.

Na DC, os sintomas podem ser insidiosos, inespecíficos, além de dependerem da localização e da gravidade da doença. Alguns pacientes podem, ainda, apresentar sintomas prévios ao diagnóstico, por longo tempo. Diarreia e dor abdominal são os sintomas mais comumente relatados por esses pacientes. Outros sintomas incluem fadiga, perda de peso, febre, anemia e fistulas recorrentes ou outros achados perianais (úlceras ou fissuras). As obstruções intestinais em pacientes com doença estenosante resultam em falta de movimentos intestinais, o que pode levar a sons intestinais hiperativos, náuseas e vômitos. Fistulas ou abscessos podem ser manifestação de doença penetrante.²³ Quanto ao acompanhamento e monitoramento da DC, bem como a diferenciação entre as fases ativa e de remissão da doença, são feitos com base no Índice de Atividade da Doença de Crohn, detalhado na [Tabela 6o.2](#).²⁴

Tabela 6o.1 Classificação da retocolite ulcerativa segundo o Escore de Mayo.

Escore	Nº de evacuações	Sangramento retal	Achados endoscópicos	Avaliação global
0	Habitual	Ausência	Ausência de doença ou doença inativa (cicatriz)	Normal
1	1 a 2 vezes além do habitual	Rajas de sangue – menos da metade das evacuações	Eritema, redução do padrão vascular, leve friabilidade	Doença leve
2	3 a 4 vezes além do habitual	Sangue vivo na maioria das manifestações	Eritema evidente, perda do padrão vascular, erosões	Doença moderada
3	5 ou mais vezes além do habitual	Evacuação apenas com sangue	Sangramento espontâneo, ulcerações	Doença grave
Classificação 0 a 2: normal/remissão 3 a 5: atividade leve 6 a 10: atividade moderada				

Adaptada de Schroeder et al.²² (1987).

Tabela 6o.2 Classificação segundo o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC).

Variável	Fator multiplicador
Média do número de evacuações líquidas ou pastosas por dia nos últimos 7 dias	× 2
Dor abdominal, em média, nos últimos 7 dias (0: sem dor; 1: dor leve; 2: dor moderada; 3: dor acentuada)	× 5
Sensação de bem-estar, média dos últimos 7 dias (0: bom; 1: um pouco abaixo da média; 2: ruim; 3: muito ruim; 4: terrível)	× 7
Número de complicações 1. Artrite ou artralgia 2. Irite ou uveíte 3. Eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftoide 4. Fissura anal ou fistula ou abscesso perirretal 5. Febre acima de 37,8°C	× 20
Uso de Lomotil® ou opiáceos para diarreia (0: não; 1: sim)	× 30
Massa abdominal (0: não; 2: questionável; 5: definida)	× 10

Massa abdominal (0: não; 2: questionável; 5: definida)	× 10
Hematócrito (homens: 47 Ht; mulheres: 42 Ht em %)	× 6
Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual $[1 - (\text{peso/peso habitual}) \times 100]$ O resultado deve ser somado ou diminuído ao restante de acordo com o sinal	× 1
Classificação Doença em remissão: IADC < 150 Atividade leve a moderada: 150 ≤ IADC < 220 Atividade moderada a grave: 220 ≤ IADC < 450 Atividade grave ou fulminante: IADC ≥ 450	

Adaptado de Best et al.⁴⁴ (1976).

É importante destacar que a avaliação da atividade clínica dessas doenças pode não estar correlacionada com a cicatrização da mucosa, e mesmo os pacientes em remissão clínica podem apresentar lesões no epitélio intestinal. Portanto, para avaliar a “remissão profunda”, é necessário um método de imagem validado, sendo a endoscopia uma das ferramentas indicadas.²⁵

Dentre os marcadores inflamatórios frequentemente utilizados para o monitoramento das DII, destaca-se o uso das proteínas derivadas de neutrófilos, como elastase, lisozima, lactoferrina e calprotectina. A calprotectina fecal parece ser o marcador mais sensível, não invasivo, que reflete a inflamação intestinal dessas doenças. No entanto, assim como em todos os testes fecais, a calprotectina fecal não é capaz de discriminar os tipos de inflamação. Dessa maneira, o seu uso como teste diagnóstico é limitado, embora possa ser um marcador com alto valor preditivo negativo em pacientes com baixa probabilidade para outras doenças.^{4,26,27}

Dentre os marcadores sorológicos mais amplamente estudados estão os anticorpos perinucleares anticitoplasma de neutrófilos (pANCA) e anticorpos *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). A sorologia positiva para pANCA é encontrada em mais de 65% dos pacientes com RCU e em menos de 10% naqueles com DC.²⁸

Ainda sobre este tópico, vale mencionar os fenômenos extraintestinais: complicações extraintestinais, de origem secundária à inflamação crônica e ao uso de medicação além de má absorção de nutrientes; e manifestações extraintestinais de origem imunoinflamatória, não tendo como consequência direta o uso de medicamentos ou estado nutricional.²⁹ A exemplo desta última, destacam-se as musculoesqueléticas (espondilite anquilosante, artrite, osteoporose e osteoartrite), dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), orais (granulomatose orofacial, estomatite aftosa e angular), oftalmológicas (uveíte, conjuntivite e glaucoma), hepatobiliares (cirrose, esteatose, hepatite e colelitíase), hematológicas (anemia, leucocitose, trombocitose, trombocitopenia), cardiovasculares (cardiomiopatia, endocardite, miocardite), pulmonares (bronquite crônica, vasculite pulmonar, bronquiectasia) e outras (amiloidose, nefrolitíase, uropatia obstrutiva). Algumas das manifestações extraintestinais podem estar associadas a recidivas da doença, enquanto outras têm um curso independente das DII.^{29,30}

No contexto inflamatório, destaca-se ainda o aumento das citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , que desempenham papel fundamental na estimulação parácrina dos osteoclastos, aumentando a reabsorção óssea, o que, em longo prazo, afeta diretamente a densidade mineral óssea (DMO), causando osteoporose e maior risco de fraturas ósseas. Outro fator associado ao aumento do risco para perda de DMO em pacientes com DII é o uso de alguns medicamentos, como os corticosteroides, por conta de aumentarem a apoptose e diminuírem a formação dos osteoblastos, promovendo a osteoclastogênese.³⁰⁻³³

IMPLICAÇÕES NUTRICIONAIS

Alterações nutricionais como desnutrição, retardo no crescimento, deficiências específicas de micronutrientes ou, eventualmente, sobrepeso e obesidade podem ser identificados em cerca de 20 a 85% dos pacientes com DII, em especial naqueles com DC.³⁴

Os mecanismos subjacentes à desnutrição nas DII incluem redução da ingestão oral de alimentos, má absorção de nutrientes, perda de nutrientes entéricos, aumento das necessidades energéticas devido à inflamação sistêmica e, ocasionalmente, fatores iatrogênicos (relacionados a medicamentos e cirurgia).³⁵

Por outro lado, o quadro de DII grave está relacionado à presença de um estado catabólico persistente que resulta na perda de peso, de massa muscular e gordura subcutânea. Além disso, pacientes com desnutrição e sarcopenia têm um curso mais grave da doença (maior risco de infecções, hospitalizações prolongadas e mortalidade), resposta ineficaz aos agentes terapêuticos (infliximabe, vedolizumabe) e cirúrgicos (sepse abdominopélvica pós-operatória, infecções do sítio cirúrgico, complicações trombóticas).^{36,37}

A desnutrição também está associada ao estado sociopsicológico adverso, incluindo diminuição do apoio social, maior percepção de estresse e qualidade de vida prejudicada. Atividade de doença moderada a grave e a extensão da doença são fatores de risco independentes para a desnutrição.³⁸

O estado nutricional basal pode piorar nos pacientes internados pela falta de alimentação adequada, devido a protocolos ou períodos inapropriadamente longos de repouso intestinal. Assim, o reconhecimento precoce da desnutrição e o estabelecimento de estratégias de intervenções nutricionais individualizadas podem resultar na melhora clínica dos pacientes em curto e longo prazos.³⁹

De acordo com Ünal et al.,⁴⁰ uma proporção considerável de pacientes com DII em remissão clínica está desnutrida ou em risco de desnutrição, bem como alta taxa de sarcopenia. Pacientes com sarcopenia e obesidade sarcopênica apresentam piores resultados clínicos do que aqueles sem sarcopenia. Esse achado implica que a função muscular desempenha papel importante nos desfechos nas DII.³⁸

Por outro lado, é importante destacar que a obesidade e suas comorbidades relacionadas têm sido observadas nas DII, a despeito da desnutrição anteriormente identificada com maior frequência.⁴¹ Segundo Siingh et al.,⁴² a dieta típica ocidental, caracterizada pelo alto consumo de calorias, açúcar, proteína animal e gordura, especialmente ácidos graxos poli-insaturados n-6 (PUFAs), e consumo reduzido de vegetais,⁴³ poderia explicar o aumento paralelo da obesidade e distúrbios relacionados. O tecido adiposo visceral tem sido associado a complicações da doença, maior taxa de recorrência pós-operatória na DC, podendo resultar no agravamento da inflamação nas DII. A obesidade também tem sido associada à má resposta às terapias convencionais e biológicas, tanto na DC quanto na RCU.

As deficiências nutricionais ocorrem com incidências variáveis. As mais comuns são: anemia, hipalbuminemia, hiponatremia, déficit de oligoelementos (cálcio, ferro, cobre, selênio, magnésio e zinco), e de vitaminas com e sem ação antioxidante (A, D, E, K, C, B₁₂ e ácido fólico). Dessa maneira, a avaliação do estado nutricional e da necessidade de terapia nutricional de suporte são fundamentais no atendimento clínico de pacientes com DII.⁴³

AValiação Nutricional

A avaliação nutricional é condição indispensável tanto para o diagnóstico quanto para a definição de estratégias de intervenção que resultem na melhora clínica e da qualidade de vida dos pacientes com DII. Para tanto, o profissional nutricionista irá necessitar de uma investigação sobre a história clínica e alimentar, exame físico, de medidas antropométricas, incluindo peso, altura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), circunferências corporais (cintura, quadril e membros), espessura do músculo adutor do polegar, circunferência muscular do braço e área muscular do braço médio, dobras cutâneas e composição corporal por meio do exame de bioimpedância elétrica (ângulo de fase [PhA], massa magra e gordura), além de marcadores bioquímicos (proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, hemoglobina, hematócrito e albumina).⁴⁴

Definir o quadro de desnutrição nas DII permanece um desafio, em grande parte devido à falta de ferramentas validadas para seu diagnóstico. A prevalência é alta, mas as estimativas são variáveis devido ao uso de diferentes métodos. Um padrão-ouro ideal incluiria elementos de história clínica, exame físico, medidas antropométricas, marcadores laboratoriais, composição corporal e avaliações do funcionamento físico e mental. Embora uma avaliação tão abrangente capture o espectro da desnutrição nas DII, ela não é prática e não pode ser aplicada universalmente. Na prática clínica e mesmo em ambientes de pesquisa, a desnutrição nas DII é geralmente diagnosticada por meio de instrumentos de avaliação nutricional (IAN); no entanto, muitos deles ainda não estão validados para as DII.³⁹

A avaliação da desnutrição em pacientes com DII envolve dois aspectos: triagem e avaliação nutricional. A primeira refere-se à avaliação do paciente com DII para identificar aqueles em risco de desnutrição e a segunda é considerada um processo mais complexo que objetiva definir o estado nutricional global.³⁹ Nas DII, a Avaliação Subjetiva Global (ASG), instrumento de avaliação nutricional, mostra associações significativas com o tempo de internação; no entanto, essa avaliação não conseguiu identificar grande proporção de pacientes com massa muscular corporal diminuída, quando comparada ao método da bioimpedância.⁴⁵

Para o diagnóstico da sarcopenia é necessária a avaliação da massa muscular esquelética (absorciometria de raios X de dupla energia, ressonância magnética, análise de bioimpedância elétrica ou tomografia computadorizada) e da força muscular, por meio da força de preensão manual medida com dinamômetro.³⁷

Embora a avaliação nutricional global nos pacientes internados pareça ser a abordagem ideal, essa prática não é viável pela limitação de recursos humanos capacitados e de ferramentas apropriadas. As ferramentas de triagem nutricional (FTN), a exemplo da Ferramenta de Triagem Universal de Desnutrição (MUST) e a Triagem de Risco Nutricional (NRS-2002), mais amplamente utilizadas para pacientes hospitalizados, são métodos de avaliação rápidos e simples que podem ser preenchidos por qualquer membro da equipe de saúde, e até mesmo pelo paciente. As ferramentas de triagem são projetadas para detectar o risco de desnutrição proteica e energética e/ou prever se a desnutrição provavelmente ocorrerá sob condições presentes ou futuras.³⁹ No entanto, os dados sobre o uso dessas ferramentas em pacientes com DII são limitados, necessitando de mais estudos antes que recomendações sejam feitas.³⁷

As diretrizes da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Esen) de 2020 sugerem que todos os pacientes com DII, recém-diagnosticados, devem ser rastreados para desnutrição. A abordagem ao paciente com DII deve ser individualizada, com base na condição clínica, de preferência com a participação do nutricionista como parte da equipe multiprofissional.⁴⁶

Para a determinação e reconhecimento dos critérios diagnósticos (fenotípicos e etiológicos) da desnutrição foi estabelecido um consenso, em 2016, pela Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM).⁴⁷ Para a definição desse quadro é necessária a presença de pelo menos um critério fenotípico (perda de peso, baixo IMC ou massa muscular) e um etiológico (redução da ingestão alimentar ou da absorção, doença grave ou perfil da doença, ou inflamação) (Tabela 60.3). Ao usarem esses critérios em 53 pacientes cirúrgicos com DII, Fiorindi et al.⁴⁸ identificaram 42% com desnutrição, sendo essa taxa mais elevada quando comparada aos critérios da Espen de 2015.⁴⁶ De acordo com os autores, a desnutrição nas DII parece estar ligada à inflamação e à má absorção secundária, mesmo sem redução da ingestão alimentar. Desse modo, a sensibilidade das ferramentas de triagem é inferior à especificidade quando comparada com os critérios GLIM para diagnóstico da desnutrição. Amparando esses resultados, um estudo multicêntrico de 2022⁴⁹ mostrou que os critérios GLIM definem maior prevalência de desnutrição e validade de desempenho entre os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), ASG e da Espen em pacientes com DII.

Um outro aspecto a ser considerado no contexto da avaliação nutricional são os inquéritos dietéticos de consumo alimentar, especificamente o Questionário de Frequência Alimentar (QFA). Porém, no uso dessa ferramenta, frequentemente se observa a negligência da importância da ingestão de alimentos consumidos ou omitidos, particularmente por pacientes com DII, ou ainda aqueles que identificam hábitos alimentares não ocidentais, dificultando o desenvolvimento de diretrizes dietéticas apropriadas para esses pacientes do ocidente. Assim, Peters et al.⁵⁰ desenvolveram um QFA, os Groningen IBD Nutritional Questionnaires (GINQ-FFQ), instrumento promissor para a avaliação em futuros estudos epidemiológicos em populações ocidentais com DII. A elaboração do GINQ-FFQ foi realizada com base nas seguintes etapas: identificação de alimentos específicos para DII, pesquisa na literatura e avaliação dos métodos atuais de avaliação dietética. O desenvolvimento desse instrumento é o primeiro passo para aumentar nosso conhecimento sobre o papel da dieta nas DII e para orientar o aconselhamento dietético anti-

inflamatório personalizado no futuro.

Deficiências de macronutrientes e micronutrientes são comuns em pacientes com DII. A anamnese detalhada pode identificar indicadores sutis de desnutrição. Durante a anamnese, alguns indicadores de deficiência nutricional devem ser avaliados, em todos os pacientes (Tabela 6o.4).³⁷

Tabela 6o.3 Critérios fenotípicos e etiológicos para o diagnóstico de desnutrição (GLIM).

Critérios fenotípicos	
Perda de peso (%)	> 5% nos últimos 6 meses ou > 10% acima de 6 meses
Baixo IMC (kg/m ²)	< 20, se < 70 anos ou < 22, se > 70 anos
Massa muscular reduzida	Reduzida quando avaliada por métodos de composição corporal validados
Critérios etiológicos	
Redução da ingestão alimentar ou da absorção	≤ 50% das necessidades energéticas > 1 semana OU qualquer redução > 2 semanas OU qualquer condição crônica gastrointestinal que tenha impacto adverso na absorção de nutrientes
Presença de inflamação	Doença aguda ou doença crônica associada
Diagnóstico	
Necessário pelo menos um critério fenotípico e um etiológico	

Adaptada de Cederholm et al.⁴⁷ (2019).

Tabela 6o.4 Indicadores de deficiências de macronutrientes e micronutrientes observados em pacientes com DII.

Sinais e sintomas	Nutriente correspondente
Perda de peso significativa, anorexia, náuseas, vômitos	Carboidratos, lipídios, proteínas
Fadiga, dispnéia aos esforços, síndrome das pernas inquietas	Ferro, vitamina B ₁₂ , ácido fólico
Dores no corpo, câibras musculares, dores ósseas, fraturas com traumatismo mínimo	Cálcio, vitamina D, magnésio, fósforo
Dormência/sensação de formigamento/ardor/sensação reduzida/distúrbio da marcha	Vitaminas do complexo B, vitamina E
Úlceras orais	Complexo de vitamina B
Má cicatrização de feridas	Vitamina C, zinco
Cegueira noturna, secura dos olhos	Vitamina A
Tendências de sangramento, sangramento nas gengivas, petéquias, equimoses	Vitamina C, vitamina K
Infertilidade	Ferro, zinco, selênio
Marcos de desenvolvimento atrasados	Carboidratos, gorduras, proteínas

Adaptada de Singh et al.² (2022).

TERAPÊUTICA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As intervenções terapêuticas empregadas nas DII têm por base a classificação da doença, a gravidade e extensão do quadro inflamatório. Os objetivos do tratamento incluem:⁵²

- Controle dos sintomas
- Indução da remissão
- Redução de efeitos colaterais e da toxicidade de medicamentos administrados em curto e longo prazos
- Retardo de recidivas da atividade da doença
- Restauração e manutenção do estado nutricional
- Promoção do desaparecimento das lesões inflamatórias.

Apesar do número crescente de novos medicamentos disponíveis para o tratamento das DII, a remissão clínica é alcançada em menos da metade dos pacientes, e a perda de resposta em pacientes inicialmente responsivos é observada ao longo do tempo, com impacto negativo na progressão da doença e na qualidade de vida.⁵³

Atualmente, as principais opções terapêuticas medicamentosas incluem: corticosteroides, aminossalicilatos (sulfassalazina, mesalazina, olsalazina e balsalazida), imunomoduladores e anticorpos monoclonais (p. ex., infliximabe ou adalimumabe). Estes últimos são usados quando não há melhora clínica ao tratamento convencional ou o paciente apresenta contraindicação ou intolerância a corticosteroides e imunossuppressores. Ao decidir a estratégia adequada para o tratamento das DII, é preciso avaliar atividade, distribuição e padrão da doença. Este último deve incluir frequência de recidiva, curso da doença, resposta ao tratamento medicamentoso anterior e manifestações extraintestinais.⁴³⁻⁵⁴

MANEJO NUTRICIONAL

Dadas as evidências limitadas sobre terapias não farmacológicas e preocupações em torno da terapia imunossupressora, o papel da dieta no manejo da doença é uma das perguntas mais comuns dos pacientes com DII. Embora os dados epidemiológicos sugiram que certos fatores dietéticos podem influenciar o desenvolvimento das DII, ainda não está claro quais alimentos podem influenciar a progressão da doença.⁵⁵

A relevância das DII para a saúde pública levou a um crescente número de pesquisas focadas na identificação das causas subjacentes que contribuem para o agravamento da frequência e gravidade dos sintomas dos pacientes, com destaque para o papel da alimentação.⁵⁶ O uso da dieta no manejo das DII progrediu nas últimas décadas, mas ainda permanece incompletamente compreendido e subutilizado, apesar de apresentar várias vantagens. Idealmente, o uso de dieta para o manejo das DII ajudaria no controle dos sintomas, melhoraria a qualidade de vida, as deficiências nutricionais e, mais importante, diminuiria os efeitos colaterais das terapias imunossupressoras crônicas (p. ex., garantir a ingestão adequada de cálcio para pacientes em uso de corticosteroides).⁵⁷

As necessidades nutricionais nas DII estão estreitamente relacionadas ao estado nutricional do paciente e à atividade da doença. Portanto, a avaliação clínica e nutricional individualizada é de suma importância para se adotar o melhor tratamento, a fim de recuperar ou manter o estado nutricional, fornecer aporte adequado de nutrientes, auxiliar na diminuição dos sintomas e reduzir complicações.⁵⁸

Em geral, as necessidades energéticas dos pacientes com DII são semelhantes às da população saudável. No entanto, esses pacientes, quando na fase ativa, podem ter a demanda energética aumentada, em comparação com pessoas saudáveis, variando com o grau de atividade da doença.

Pacientes em estado de remissão e não desnutridos devem receber calorias, carboidratos e proteínas de acordo com o peso ideal, idade e altura, para controle do peso e manutenção do estado de remissão. As necessidades proteicas durante o período de remissão geralmente não são elevadas, e o fornecimento deve ser semelhante ao recomendado para a população em geral (cerca de 1 g/kg/dia em adultos). Na fase ativa, para adultos, a ingestão proteica deve ser de 1,2 a 1,5 g/kg/dia.⁴⁶ Em pacientes pós-cirúrgicos com fistulas ou cicatrização de feridas, que precisa ser acelerada, essas necessidades podem, às vezes, aumentar para 2 a 2,5 g/kg/dia.⁵⁹

Padrões alimentares semelhantes à dieta ocidental são responsáveis por desencadear o início da inflamação intestinal, induzindo mudanças no microbioma intestinal, alterando a homeostase do hospedeiro e regulando a imunidade das células T. Em contraste, dietas ricas em frutas, vegetais, legumes, grãos integrais, peixes e aves – assemelhando-se a um padrão alimentar mais prudente e mediterrâneo com alto teor de fibras e ômega-3 – podem ter

efeitos anti-inflamatórios.⁶⁰

Embora não existam diretrizes que defendam uma dieta específica durante a doença, aproximadamente 70% dos pacientes com DII assumem que a dieta influencia sua condição; quase 60% deles consideram que a dieta desempenha um papel importante nas recidivas, e 16% deles estão convencidos de que a dieta pode iniciar a doença. Aliado a esse aspecto, pacientes com DII relatam evitar alimentos condimentados, vegetais, frutas, nozes, leite, carne vermelha, refrigerante, pipoca, laticínios, alimentos ricos em fibras, café e feijão. Por outro lado, a melhora dos sintomas é atribuída ao consumo de banana, arroz e iogurte. Esse padrão de evitar alimentos específicos é mais pronunciado em pacientes com DC, tornando-os altamente vulneráveis à deficiência de micronutrientes.⁶¹

Diferentes tipos de dietas de exclusão têm sido propostos para o tratamento das DII. No entanto, a adesão pode ser um desafio, além da falta de ensaios controlados para afirmar se tais dietas restritivas beneficiam esses pacientes. Além disso, essas dietas podem causar prejuízos potenciais, a exemplo da redução da ingestão de fibras, resultando em efeitos adversos sobre a microbiota, diminuindo a ação de prebióticos e aumentando o risco de desnutrição.⁶²

Especialistas apoiam as dietas saudáveis, incluindo o consumo de alimentos à base de vegetais e cereais integrais em substituição aos de origem animal e refinados. Algumas das dietas mais utilizadas no controle das DII incluem a dieta isenta de glúten com baixo teor de FODMAP (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis), a dieta sem lactose e a dieta mediterrânea. Na fase ativa da doença, a dieta de carboidratos específicos (DCE) e a dieta enteral exclusiva representam as principais escolhas.⁶³

As diretrizes da Espen afirmam que não existe uma dieta específica para DII que possa levar o paciente da fase ativa para a remissão da doença. Para pacientes que necessitam de suporte nutricional, as diretrizes recomendam a prescrição de suplementação nutricional oral e considerar a alimentação por sonda como uma terapia de suporte, quando a ingestão oral for insuficiente. Além disso, a nutrição parenteral (NP) só deve ser usada se a nutrição enteral (NE) for contraindicada. Até o momento, não há recomendação sobre a composição terapêutica da dieta para RCU ativa.⁴⁶

Dieta de carboidratos específicos

A DCE se caracteriza pela remoção de grãos (trigo, aveia, cevada, milho, quinoa e arroz), açúcares (exceto mel), produtos lácteos (exceto queijos duros e iogurtes totalmente fermentados) e a maioria dos alimentos processados, permitindo a ingestão de monossacarídeos (glicose, frutose e galactose). Essa dieta foi desenvolvida para verificar o efeito do consumo de carboidratos complexos no microbioma intestinal e a subsequente influência na mucosa intestinal e função imunológica. Dissacarídeos e polissacarídeos não digeridos promovem o crescimento de espécies pró-inflamatórias, como Enterobacteriaceae, pois os carboidratos não digeridos permanecem no cólon para servir como substrato nutricional. É recomendado seguir essa dieta durante 1 ano, na fase ativa, e por mais 1 ano após a resolução dos sintomas.^{64,65} No entanto, a dieta de carboidratos específicos não oferece benefício adicional à dieta mediterrânea, e sua natureza restritiva pode limitar a adesão a longo prazo, além da limitada biodisponibilidade de carboidratos complexos, que pode resultar na redução do crescimento de bactérias produtoras de butirato, que exerce efeitos anti-inflamatórios. Vele ainda destacar que os estudos sobre essa dieta ainda são limitados, retrospectivos, sem marcadores objetivos de atividade clínica das DII ou pequenas séries de casos, não existindo evidências do seu papel na indução ou manutenção da remissão dessas doenças.⁶⁵⁻⁶⁷

FODMAP

Em 2004, o termo FODMAP (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) foi criado por pesquisadores da Monash University, em Melbourne, na Austrália, para descrever um grupo de carboidratos e polióis altamente fermentáveis, porém absorvidos lentamente ou não digeridos no intestino delgado, com capacidade para absorver água e sofrer fermentação bacteriana, alterando a microbiota intestinal, com consequente produção de gás e ativação ou supressão de respostas imunes, resultando na variedade de sintomas gastrointestinais funcionais frequentes (SGFF), como dor e distensão abdominal. Em geral, esses compostos são encontrados em frutas, mel, laticínios (abundantes em lactose), cebola, alho e trigo (contendo frutanos), alguns grãos, sementes, nozes e legumes (ricos em oligossacarídeos), bem como em produtos sem açúcar e ricos em polióis como sorbitol, xilitol e manitol.^{10,68,69}

O diagnóstico de sintomas gastrointestinais funcionais sobrepostos às DII requer inicialmente um investigação prévia, a fim de excluir inflamação ativa nessas doenças. Conforme recomendado em um algoritmo de diagnóstico recentemente proposto, uma abordagem passo a passo usando testes bioquímicos, incluindo calprotectina fecal (CF),

seguida de endoscopia e biópsias, ou imagem de corte transversal, deve ser seguida.⁷⁰

Ainda sobre esse tema, recente metanálise⁷¹ demonstrou que dieta com baixo teor de FODMAP promove o alívio dos sintomas gastrointestinais funcionais em pacientes com DII, mas sem benefícios significativos na melhora da consistência das fezes e inflamação da mucosa. Com base em conselhos de profissionais da saúde, a adesão a essa dieta é recomendada para pacientes com DII com sintomas gastrointestinais funcionais, especialmente aqueles em fase de remissão. Além disso, estudos randomizados controlados são necessários para confirmar essas descobertas, bem como desenvolver estratégias para a recomendação da dieta de baixo teor de FODMAP ideal nas DII.

É importante destacar que o impacto dessa dieta a longo prazo na microbiota parece desvantajoso, uma vez que pode reduzir prebióticos potenciais (fruto-oligosacarídeos e galacto-oligosacarídeos), levando à redução nas bactérias benéficas e dos seus efeitos fermentativos. A ingestão de FODMAP em uma dieta normal varia de 15 g a 30 g por dia.⁶⁹

Dieta isenta de glúten

Devido à heterogeneidade dos estudos com diferentes objetivos, ainda não há consenso sobre o impacto da dieta isenta de glúten no curso da doença ou nos sintomas em pacientes com DII com ou sem sensibilidade a essa proteína. Estudos demonstram melhora dos sintomas clínicos após a dieta isenta de glúten. No entanto, não há evidências se essa melhora se deve à exclusão do glúten da dieta ou à redução dos FODMAP. Apesar da melhora dos sintomas, não se observam diferenças significativas entre pacientes com e sem dieta isenta de glúten ao considerar hospitalização, complicações e cirurgia. Evitar o glúten, que pode ter efeitos adversos à saúde, não deve ser recomendado com o objetivo de prevenir as DII.^{72,73} Estudos sugerem que dieta isenta de glúten pode representar uma opção na prevenção e/ou tratamento de doenças, tais como as DII. Ao avaliar os fatores relacionados às DII, a sensibilidade ao glúten foi associada a crises recentes, estenose em pacientes com DC e manifestações dermatológicas.⁷⁴⁻⁷⁵

Dieta mediterrânea

A dieta mediterrânea é caracterizada pelo consumo de alimentos à base de cereais não refinados, frutas, verduras, legumes, azeite como principal fonte de gordura, consumo moderado a alto de peixes, consumo moderado de produtos lácteos (principalmente queijo e iogurte) e baixo consumo de produtos não derivados de peixes. Devido à grande quantidade de fibras, a dieta mediterrânea pode ser inadequada para pacientes durante a recidiva da doença, mas é altamente recomendada na remissão, com ajustes apropriados.^{69,76,77}

Em crianças e adolescentes, a adesão à dieta mediterrânea por pelo menos 3 meses pode melhorar os sintomas clínicos e indicadores inflamatórios. Por outro lado, processos subjacentes a essa associação, bem como a relação causal entre dieta mediterrânea e DII, exigem mais pesquisas.⁷⁸

O mecanismo proposto dessa dieta é que o alto consumo de alimentos ricos em ácido oleico (azeite de oliva) e ácidos graxos ômega-3, que apresentam propriedades anti-inflamatórias, e o maior teor de fibras podem contribuir para mudanças favoráveis na microbiota intestinal.⁷⁹

A importância desta dieta está essencialmente no seu teor de azeite extravirgem, fonte de polifenóis. Esses compostos ajudam a prevenir o dano oxidativo nas células do cólon e melhoram os sintomas da inflamação crônica, inibindo as vias de sinalização do ácido araquidônico e do fator nuclear (NF)- κ B. Dessa maneira, a adoção de hábitos alimentares adequados, baseados nessa dieta, pode ser fundamental no manejo clínico desses pacientes, com melhora significativa na qualidade de vida.^{76,80}

Fibras e doenças inflamatórias intestinais

A alta ingestão de fibras de frutas e hortaliças está associada ao aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato), sendo o butirato fonte energética preferencial dos enterócitos. Além disso, age aumentando a expressão de mucina e diminuindo a permeabilidade intestinal. O propionato, por sua vez, pode ser convertido em glicose por meio de reações bioquímicas, e usado como combustível.^{80,81}

Os ácidos graxos de cadeia curta reduzem a resposta imune inflamatória por meio de vários mecanismos, incluindo a diminuição da permeabilidade da barreira intraepitelial, supressão da produção de mediadores pró-inflamatórios estimulada por lipopolissacarídeos e citocinas, inibição da expressão de moléculas de adesão e redução da produção de

quimiocinas por neutrófilos e macrófagos.⁸¹

Os ácidos graxos de cadeia curta demonstraram ter efeitos imunomoduladores, bem como de regulação da microbiota intestinal. A diminuição das bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, responsáveis pela conversão das fibras em ácidos graxos de cadeia curta, é a principal característica das alterações da microbiota intestinal em pacientes com DII, sendo esses metabólitos esgotados no trato gastrointestinal. Uma dieta enriquecida com fibras pode ajudar a minimizar a inflamação, modular a resposta imune, restaurar o microbioma intestinal e prevenir o câncer de cólon e retal nas DII, melhorando a saúde geral do paciente.^{30,82}

Ainda sobre esses aspectos, evidências sobre alimentos à base de cevada germinada e inulina ainda são escassas, tendo esses tipos de fibras provável efeito benéfico, por demonstrarem diminuição nos escores de atividade da doença. Sobre o farelo de trigo, fruto-oligosacarídeos (FOS) e psílio, os estudos ainda são limitados e inconclusivos. Para aconselhamento dietético adequado sobre o uso de tipos específicos de fibras, são necessários ensaios randomizados por longo prazo em humanos.⁸³

Dieta com baixo teor de resíduos

Embora vários estudos demonstrem melhora na atividade da doença e tempo prolongado de recidiva após regimes alimentares precisos, a eficácia de muitos desses protocolos de dieta não foi totalmente esclarecida, sendo um dos pilares dietéticos para pacientes com DII a dieta com baixo teor de resíduos (< 10 a 15 g/dia de fibra), especialmente para pacientes com risco de obstrução gastrointestinal.⁴³

Terapia nutricional

Na fase ativa da doença, a terapia nutricional objetiva o controle dos sintomas, bem como prevenir ou reverter possível desidratação e/ou perda de peso e de nutrientes específicos. Com a melhora clínica do paciente e o início da fase de remissão, a dieta deve ser equilibrada a fim de garantir o aporte de todos os nutrientes necessários para a manutenção do estágio de remissão da doença. Nesta fase, é preciso investigar o consumo de alimentos flatulentos, bem como alergias e intolerâncias alimentares.⁸⁴

A terapia nutricional por via oral (VO) é sempre priorizada, sendo indicado o uso de suplementos nutricionais orais para aumentar o aporte de nutrientes específicos, quando necessário. Caso a alimentação oral seja insuficiente, a NE deve ser considerada como terapia preferencial de suporte nutricional, em relação à NP. Esta última é indicada quando há obstrução intestinal, e é necessária em pacientes com intestino curto, isquemia intestinal, íleo paralítico, estado de choque grave, fistulas intestinais de alto débito ou hemorragia intestinal grave.^{46,85}

A nutrição enteral exclusiva (NEE) representa a primeira opção de tratamento em pacientes pediátricos com DC para induzir a remissão quando estão em atividade leve a moderada e de início recente, independentemente da localização. A nutrição enteral, classificada como elementar (baseada em aminoácidos, açúcares, gorduras, vitaminas e minerais) ou não elementar (composta por oligopeptídios ou fontes de proteínas integrais), é uma dieta líquida administrada VO ou por sonda. Baseia-se no fornecimento de fórmula proteica, que cobre 100% da ingestão calórica diária, durante 6 a 8 semanas. A eficácia da terapia nutricional exclusiva é de 80% quando comparada à terapia com corticosteroides, observando-se maiores taxas de cicatrização da mucosa.^{61,86}

Embora o mecanismo envolvido na cicatrização da mucosa pela nutrição enteral ainda não tenha sido completamente elucidado, foi demonstrado que a fórmula polimérica é tão eficaz quanto o infliximabe, inibidor do TNF- α , sendo mais responsiva que a hidrocortisona na manutenção da função da barreira intestinal.⁸⁷

Em relação à nutrição parenteral total (NPT), ela se mostrou eficaz em pacientes com DC nos períodos pré e pós-operatório ou no período perioperatório no cenário de intervenção cirúrgica. A NPT deve ser iniciada se o paciente estiver desnutrido no momento da cirurgia de emergência ou se uma dieta oral não puder ser recomendada dentro de 7 dias após a cirurgia. Existem protocolos para recuperação aprimorada após a cirurgia que visam acelerar a recuperação pós-cirúrgica e, assim, reduzir a duração da NPT necessária. Os objetivos desses protocolos são evitar longos períodos de jejum pré-operatório, restabelecer a alimentação oral o mais precocemente possível após a cirurgia, integrar a nutrição no manejo geral do paciente, estabelecer controle metabólico (glicemia e eletrólitos), reduzir fatores que exacerbam o estresse relacionado ao metabolismo ou ao comprometimento da função gastrointestinal e promover a mobilização precoce para facilitar a síntese proteica e a função muscular.³⁹

A relação entre inflamação intestinal, microbiota e sistema imunológico tem sido estudada nas últimas décadas e as evidências têm sugerido que probióticos, prebióticos e simbióticos podem ser utilizados para aliviar a inflamação intestinal em função do seu efeito no microbioma, na homeostase intestinal e do sistema imunológico. Estudos sugerem que o uso de prebióticos por pacientes com DII melhora os sintomas gastrointestinais, reduz a atividade da doença e, consequentemente, melhora a qualidade de vida.⁸⁸⁻⁹¹

Quanto aos probióticos, dependendo do tipo de cepa, estes podem induzir a sinalização de ativação imune, produzindo IL-12, IL-1 β e TNF- α , ou ainda desencadear a sinalização de tolerância, com estímulo da síntese de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- β). Além disso, melhoram a secreção de muco, a produção de IgA secretora e modulam o sistema imune mediante a produção de citocinas e a ativação de células imunes. Os probióticos interagem com células epiteliais intestinais, células dendríticas e macrófagos de diversas maneiras. Assim, o uso de probióticos tem sido indicado como terapia auxiliar no tratamento da disbiose, comumente identificada na inflamação intestinal.⁹²⁻⁹⁴

No referente aos simbióticos, mistura de microrganismos vivos e seus substratos, estes atuam sinergicamente para a modulação da microbiota intestinal, e por isso têm sido utilizados no tratamento adjuvante em distúrbios intestinais, a exemplo das DII. Por outro lado, os paraprobióticos ou probióticos fantasmas são células microbianas não viáveis (intactas ou quebradas) ou extratos livres de bactérias. Os pós-bióticos referem-se à fração livre de células, como produtos metabólicos secretados por microrganismos ou liberados após a morte celular.⁹⁵⁻⁹⁹

Muitos aspectos dos mecanismos de ação dos paraprobióticos e pós-bióticos ainda permanecem desconhecidos; entretanto, sua aplicação clínica é promissora, especialmente no que diz respeito à segurança da administração desses produtos. Evidências mostram que a viabilidade bacteriana não é essencial para alcançar os benefícios dos probióticos, estando direta ou indiretamente relacionados às funções antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, antiproliferativa e imunomoduladora.^{100,99}

A terapia com *Lactobacillus reuteri* ou VSL#3 (mas não necessariamente outros probióticos) pode ser considerada para pacientes com RCU em atividade leve ou moderada para a indução da remissão. Probióticos não devem ser usados para o tratamento da DC ativa, uma vez que evidências disponíveis são incertas sobre sua eficácia ou segurança quando comparados ao placebo. São necessários mais estudos randomizados controlados (ECRs) bem desenhados nesta área de investigação.^{2,46}

De modo geral, as DII levam ao aumento do recrutamento de células imunes e à produção de citocinas inflamatórias, provocando alterações na microbiota e aumento da permeabilidade intestinal, que são os principais responsáveis pelos sintomas apresentados pelos pacientes. Nos últimos anos tem-se utilizado com frequência a suplementação com ômega-3, prebióticos, probióticos, simbióticos e dieta com baixo teor de FODMAP, que parecem mitigar essas alterações e melhorar a sintomatologia nas DII.¹⁰¹

Estudo de revisão sistemática realizado por Radhakrishnan et al.¹⁰² aponta associação entre intervenções médicas nas DII e modulação da microbiota intestinal, tanto em relação às métricas ecológicas, na diversidade alfa, quanto em táxons bacterianos mais específicos, nomeadamente *F. prausnitzii* e *Escherichia/Shigella*. Essa associação fornece evidências de que a microbiota intestinal pode potencialmente ter um papel nas decisões clínicas relacionadas aos medicamentos para DII. No entanto, estão em fase incipiente para a aplicabilidade clínica.

MICRONUTRIENTES E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Um possível risco encontrado em pacientes com DII é o desenvolvimento de deficiências nutricionais, principalmente em micronutrientes; por esse motivo, esses pacientes devem ser examinados com frequência, e naqueles que apresentam diarreia grave e persistente, os fluidos corporais e eletrólitos devem ser monitorados. Por outro lado, quando a ingestão alimentar não for indicada ou for insuficiente, os suplementos nutricionais orais são recomendados para a prevenir a desidratação e repor os eletrólitos.¹⁰³

Nesses pacientes, o uso de glicocorticoides é frequente e geralmente reduzem a absorção de minerais relacionados ao metabolismo ósseo (cálcio, fósforo e zinco). A terapia a longo prazo com sulfassalazina, um antagonista do ácido fólico, pode também estar relacionada à anemia. Aliado a esses aspectos, a própria hospitalização ou dieta restritiva prolongada podem levar à redução significativa da ingestão alimentar. Dentre as deficiências de micronutrientes mais comuns em

particular B₁₂ e ácido fólico, e as lipossolúveis A, D e K. De acordo com as diretrizes da Espen, os pacientes com DII devem ser monitorados regularmente quanto às deficiências de micronutrientes, para que sejam corrigidas quando necessário.⁴³⁻⁴⁶

FERRO

A deficiência de ferro ocorre em média em 13 a 90% dos pacientes com DII, sendo uma das complicações mais identificadas da doença e uma das causas mais comuns de anemia em pacientes com DII. Os sintomas de deficiência de ferro estão frequentemente presentes nesses pacientes antes do início da anemia, porém, na maioria das vezes são ignorados, o que compromete as devidas medidas corretivas. Os sinais de deficiência de ferro são inespecíficos, incluindo fadiga crônica e fraqueza.¹⁰⁴

Na anemia ferropriva se observam baixas concentrações séricas de ferro, percentual de saturação de transferrina e ferritina; por outro lado, na anemia inflamatória a ferroportina-1 é inibida pelos altos níveis de hepcidina, deixando o ferro retido nos enterócitos, o que eleva as concentrações séricas de ferritina e abaixa as de transferrina.¹⁰⁵ A suplementação de ferro é recomendada em todos os pacientes com DII quando a anemia está presente, com o objetivo de normalizar as concentrações de hemoglobina e os estoques de ferro.⁴⁶ De acordo com as diretrizes da European Crohn's and Colitis Organization (ECCO),¹⁰⁶ o ferro intravenoso deve ser considerado terapia de primeira linha para pacientes com DII com anemia moderada a grave (Hb < 10 g/dL) e doença na forma ativa, enquanto a terapia oral é indicada para pacientes com anemia leve e doença clinicamente inativa, sem intolerância prévia ao ferro oral.

CÁLCIO

A osteoporose é uma das complicações extraintestinais mais comuns entre pacientes com DII. O papel da vitamina D e do cálcio na prevenção da diminuição da densidade mineral óssea é bem conhecido, embora outros micronutrientes também sejam de extrema importância.¹⁰⁷ Os principais fatores de risco para sua deficiência são: baixa ingestão ou restrição de produtos lácteos, hipercalcúria idiopática e fatores genéticos como defeitos na síntese ou estrutura do colágeno. Além disso, o uso contínuo de corticosteroides reduz a absorção desse nutriente e mobiliza o cálcio do osso, comprometendo a densidade mineral óssea e aumentando o risco de osteoporose.¹⁰⁸ A inflamação intestinal afeta a reabsorção e a formação óssea pela ação das citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , a IL-1 e a IL-6, acelerando ainda mais a perda óssea. Poucas informações estão disponíveis sobre a padronização de triagem ou tratamento na perda óssea. É importante reconhecer os fatores de risco associados às DII e à osteoporose a fim de identificar pacientes em risco e dar início ao tratamento ou adotar estratégias de prevenção. O tratamento pode incluir cálcio, vitamina D ou bisfosfonatos.¹⁰⁹

SELÊNIO

A deficiência desse mineral nas DII tanto modifica o padrão da microbiota intestinal quanto compromete a síntese e a atuação de selenoproteínas envolvidas na neutralização de espécies reativas de oxigênio, agravando o estresse oxidativo e a inflamação crônica. O aporte adequado desse mineral possibilita a quelatação de radicais livres e o bloqueio do fator de transcrição nuclear kappa B, modulando a produção de mediadores inflamatórios e moléculas de adesão.¹¹⁰ O selênio tem a capacidade de alterar os macrófagos do tipo M1, que apresentam propriedades pró-inflamatórias, mediante a síntese de citocinas inflamatórias (IL-6 e IL-1 β) para macrófagos do tipo M2, que sintetizam citocinas anti-inflamatórias, a exemplo da IL-10.¹¹¹ Estudo prévio demonstrou que a suplementação com selênio reduz reações adversas ao medicamento infliximabe, comumente empregado em pacientes com DII.¹¹²

ZINCO

A hipozincemia, frequentemente observada nos pacientes com DII, ocorre devido à restrição alimentar, aliada às altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, que levam ao aumento da expressão gênica de metaloproteínas transportadoras desse mineral, como a metalotioneína (MT) e a ZIP-14. Essas proteínas transportadoras promovem influxo de zinco, mantendo-o retido no compartimento intracelular, o que reduz a concentração plasmática desse mineral. Nesse sentido, estudos sugerem que a suplementação com zinco regule a homeostase deste oligoelemento, reduza a inflamação e repare danos oxidativos ao DNA.^{113,114} A intervenção do gluconato de zinco em pacientes com RCU melhora o estado nutricional desse mineral nesses pacientes, e influencia positivamente o desfecho clínico,

reforçando o papel do zinco como importante componente dietético no controle da doença.^{115,116} Dentro desse contexto, estratégias de suplementação com zinco são indicadas como terapia adjuvante no tratamento de doenças crônicas e inflamatórias, podendo modular TNF- α , IL-6 e IL-10 e modificar a expressão gênica de MT e ZIP-14 nas células brancas.¹¹⁷

Quanto à imunidade, a suplementação com zinco promove efeitos benéficos no sistema imunológico, aumentando a citotoxicidade das células *natural killer* (NK), restaurando a atividade da timulina, elevando o número de células T citotóxicas e reduzindo o número de células T auxiliares ativadas contribuindo para a autoimunidade.¹¹⁸

VITAMINA D

Estudos sugerem que a quantidade de vitamina D disponível no organismo interfere nas funções das células T, sendo capaz de modular a resposta imune. Evidências demonstram que a ativação da vitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D aumenta a expressão gênica do receptor dessa vitamina em células do sistema imunológico, modulando a síntese de citocinas e alterando a microbiota intestinal. Nesse sentido, a deficiência de vitamina D leva à maior síntese de metabólitos inflamatórios, gerando múltiplos efeitos que contribuem para a piora do quadro inflamatório. Vale ressaltar que, em seu metabolismo, a 1,25-di-hidroxivitamina D mobiliza estoques de cálcio do osso. Dessa maneira, antes da suplementação com vitamina D, os pacientes com DII devem receber suplementação com cálcio.^{88,119}

A deficiência de vitamina D nas DII é multifatorial, resultante de exposição solar inadequada, restrições alimentares desnecessárias e, em alguns casos, absorção prejudicada de nutrientes. É significativamente mais comum nas DII, em comparação com a população geral, apresentando implicações clínicas potencialmente relevantes. Até o presente, acredita-se que a deficiência de vitamina D possa exacerbar o processo inflamatório da doença e prejudicar a resposta à terapia biológica. Na confirmação dessa hipótese, o efeito terapêutico da suplementação de vitamina D pode ser efetivo.¹¹⁹

Os pacientes tratados com esteroides devem ser suplementados com pelo menos 25.000 UI de colecalciferol por mês VO; pacientes com 25-OH vitamina D sérica inferior a 20 ng/mL devem ser suplementados com pelo menos 25.000 a 50.000 UI de colecalciferol por mês VO. Se as concentrações forem < 10 ng/mL, a suplementação deve ser de 50.000 UI por semana, durante 6 a 8 semanas, mantendo, em seguida, 800 UI/dia. Em caso de má absorção grave, formulações injetáveis podem ser aconselháveis, sendo sugerida a dosagem de 300.000 UI IM, a cada 6 meses.¹²¹

Para a Espen, a vitamina D deve ser monitorada conjuntamente com o cálcio sérico, e suplementados somente se necessário.⁴⁶ A ingestão dietética de alimentos ricos em vitamina D, como laticínios (leite, iogurte), ovos, fígado, óleo de fígado de bacalhau e salmão, fornece apenas uma pequena proporção das necessidades diárias. A exposição da pele à radiação solar ultravioleta B é a principal fonte de vitamina D; em adultos jovens, a exposição ao sol de verão de cerca de 25% da superfície corporal (rosto e braços), por 15 minutos, 2 ou 3 vezes/semana, equivale à ingestão oral de 25 μ g (1.000 UI).¹²²

ÁCIDO FÓLICO

As concentrações de folato em pacientes adultos com DII foram relatadas como normais ou baixas em comparação com controles saudáveis. Em metanálise, Pan et al.¹²³ mostraram que as concentrações de folato em pacientes com DII foram significativamente menores quando comparadas às de grupos saudáveis. Além disso, a concentração de folato foi menor em pacientes com RCU do que nos controles, embora não observado em pacientes com DC.¹⁰³ Em populações saudáveis, o ponto de corte para essa vitamina de 3 ng/mL foi definido para o diagnóstico de sua deficiência,¹²⁴ cuja causa pode ser atribuída a baixa ingestão alimentar, má absorção e uso de medicamentos como metotrexato ou sulfassalazina, indicados para o tratamento das DII, que podem induzir a má absorção dessa vitamina.^{103,123}

De acordo com o consenso da Colitis and Crohn's Foundation da Índia para DC e RCU,¹²⁵ a terapia com sulfassalazina é conhecida por diminuir a síntese de folato por inibir a di-hidrofolato redutase e reduzir a absorção de folato, efeitos não observados com outras formulações de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). De acordo com as diretrizes da ECCO,¹²⁶ a suplementação com ácido fólico de 5 mg é recomendada dentro de 2 a 3 dias da administração de metotrexato. Para pacientes grávidas, a suplementação de folato (2 mg/dia) tem sido recomendada, juntamente com sulfassalazina. Doses superiores a 3 g/dia podem aumentar o risco de malformações congênitas, parto prematuro, aborto espontâneo e nefrotoxicidade fetal.¹²⁵ Para mulheres que estão planejando gravidez, a British Society of Gastroenterology recomenda a descontinuidade do metotrexato durante a terapia, e a suplementação com uma alta dose

(15 mg/dia) de ácido fólico por um período mínimo de 6 meses.¹²⁷

VITAMINA B₁₂

Com relação a essa vitamina, sua deficiência é frequente em pacientes com DC, com quadro inflamatório ou ressecção do íleo. A inflamação na região do íleo gera uma série de respostas do sistema imunológico que facilitam a colonização de patógenos na mucosa intestinal, levando à má absorção, especialmente desta vitamina. Nesses casos, sugere-se a suplementação intramuscular ou sublingual, para que se reestabeleça o estado nutricional adequado de vitamina B₁₂.⁸⁵

Pacientes com DC, principalmente aqueles com ressecção ileal, são mais suscetíveis à deficiência de vitamina B₁₂, devido à necessidade do fator intrínseco, produzido no íleo distal, para sua absorção.¹⁰³ A vitamina B₁₂, também conhecida como cobalamina, atua como uma coenzima da metionina sintase que catalisa a conversão da homocisteína em metionina. A deficiência dessa vitamina aumenta as concentrações de homocisteína (hiper-homocisteinemia), um fator de risco estabelecido para doença cardiovascular, associado à rigidez da parede arterial, frequentemente aumentada em pacientes com DII. A hiper-homocisteinemia também pode resultar da deficiência de folato, pois tanto este quanto a vitamina B₁₂ são importantes cofatores da metionina sintase. Deficiências dessas vitaminas podem também resultar em anemia macrocítica.¹²⁸

MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

A fisiopatologia das DII envolve uma resposta inflamatória imunomediada exacerbada, em indivíduos geneticamente predispostos a estímulos ambientais desconhecidos, que interagem com o microbioma intestinal. No desenvolvimento das DII estão envolvidos fatores como a dieta, o estilo de vida e outros elementos endógenos, como a própria microbiota intestinal, por gerar fatores antigênicos que favorecem o desenvolvimento da inflamação persistente da mucosa do intestino.^{12,129}

De acordo com Chassaing e Gewirtz¹³⁰ e Prorok-Hamon et al.,¹³¹ tanto em modelos experimentais quanto em ensaios clínicos, foram observadas na DC e RCU falhas na barreira epitelial e disbiose intestinal. Logo, o rompimento da barreira mucosa pode ocasionar a passagem de grande quantidade de microrganismos para a lâmina própria, como também para a circulação sistêmica, podendo neutralizar a tolerância imunológica à hiperativação orgânica.

O exato papel das populações de microrganismos intestinais na etiologia das DII ainda permanece desconhecido; entretanto, a importância da microbiota intestinal para o início e a evolução dessas doenças é cada vez mais reconhecida pela ciência. Ainda que faltem evidências sobre a causalidade das DII, há necessidade cada vez mais iminente da compreensão da base microbiana dessas doenças na linhagem microbiana, níveis genômicos, epigenômicos e funcionais em contextos clínicos específicos. Informações recentes sobre o papel da dieta e novos fatores de risco ambientais que afetam o microbioma intestinal apresentam implicações diretas na resposta imune e no desenvolvimento das DII.¹³²

Nessa perspectiva, pesquisas revelaram que a disbiose intestinal, que consiste em alterações na diversidade, mudança espacial ou numérica da população microbiana no corpo humano, aliada ao comprometimento da barreira intestinal, estão associadas ao desenvolvimento de vários distúrbios inflamatórios crônicos e doenças sistêmicas, incluindo as DII.^{93,133-134}

Análise metagenômica de microbiomas de pacientes com DII encontrou média de 25% menos genes que os microbiomas de controles saudáveis.¹³⁵ Apesar de haver variabilidade de resultados, as evidências científicas descrevem a ocorrência de restrição no número de espécies de bactérias fecais em pacientes com DC ou RCU, comparados a indivíduos saudáveis, indicando que um número menor de espécies compoem a maior parte da microbiota relacionada às DII.¹³⁶

Ainda em relação à disbiose intestinal, estudos mostraram que, em pacientes com DII, há redução da diversidade microbiana,¹³⁷ depleção de bactérias do filo Firmicutes e aumento de bactérias do filo Proteobacteria. Existem evidências da elevação da carga de patobiontes como *Rhodococcus* spp., *Shigella* spp. e *Escherichia* spp. em pacientes com RCU, como também foi observada redução de certas taxas de bactérias, como *Bacteroides* spp.^{138,139} Em pacientes com DC foi observado aumento nas proteobactérias, especialmente *Escherichia coli*, incluindo variantes patogênicas na região ileal, como também foram identificadas mudanças na funcionalidade do íleo desses pacientes, com alterações no metabolismo bacteriano de carboidratos, bem como das enzimas secretadas pelo hospedeiro.^{140,141}

Tem sido observada em pacientes com DC a diminuição relativa de bacteroides, *Fasclibacterium*, *Roseburia*, *Blautia*, *Ruminococcus* e *Coprococcus*, além de outros táxons nas famílias Ruminococcaceae e Lachnospiraceae. Em

contrapartida, houve aumento da família Enterobacteriaceae em pacientes com DII. Dois membros dessa família, *Enterococcus* e *Escherichia coli*, encontraram-se elevados em pacientes com DII. Observou-se ainda a diminuição nos gêneros *Bifidobacterium*, *Prevotella* e *Coprococcus*, em comparação com controles saudáveis.^{45,143-147}

Evidências frequentemente têm mostrado que a microbiota intestinal afeta o desenvolvimento do sistema imunológico, e sua desregulação é uma importante característica da etiopatogênese das DII.¹⁴⁸ É importante destacar que o sistema imune é separado de um número imenso de bactérias somente por uma única camada de células epiteliais. O sistema imune do hospedeiro, por sua vez, modela a estrutura e a função da microbiota intestinal.¹⁴⁹ Os avanços tecnológicos de sequenciamento genético mostraram uma série de alterações da microbiota intestinal nas DII; entretanto, ainda não está claro se a disbiose observada seria causa ou consequência da inflamação intestinal.¹³

Ainda sobre fatores que podem modular a microbiota intestinal, a dieta se apresenta como um dos mais importantes, podendo aumentar o risco de desenvolvimento de RCU e DC. Entre os fatores dietéticos de maior relevância, pode-se incluir o elevado consumo de gordura saturada e monossacarídeos, baixo consumo de fibras e dieta com baixo teor de FODMAP. Nesse sentido, tem se tomado crescente o uso de probióticos na terapêutica não farmacológica nas DII com o objetivo de modular a microbiota e diminuir o risco de desenvolvimento dessas doenças, como também para manter a fase de remissão das mesmas, e ainda para modular a ação metabólica e/ou imune da microbiota intestinal humana, por serem os probióticos, prebióticos e polifenóis os mais frequentemente prescritos e estudados.¹⁵⁰⁻¹⁵³

O enriquecimento da dieta com a manga (*Mangifera indica* L.) ou outros alimentos potencialmente ricos em galotanino parece ser uma terapia adjuvante promissora, combinada com medicamentos convencionais no tratamento das DII, pela redução de biomarcadores da inflamação e modulação da microbiota intestinal.¹⁵⁴

RECOMENDAÇÕES GERAIS

A International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) formulou um consenso de orientação dietética baseado em evidências disponíveis até o momento. As recomendações se concentram nos padrões alimentares para controlar e prevenir a recidiva das DII. Para pacientes com DC, na ausência de estenoses sintomáticas, recomenda-se ingerir regularmente frutas e vegetais e reduzir o consumo de gorduras saturadas, *trans* e lácteos; aditivos, a exemplo de P80 e carboximetilcelulose; laticínios processados ou alimentos ricos em maltodextrinas; adoçantes artificiais contendo sucralose ou sacarina; e alimentos processados contendo nanopartículas. Para pacientes com RCU, recomendam-se o aumento do consumo de fontes naturais de ácidos graxos ômega-3 e a restrição de alimentos conforme preconizado para os pacientes com DC com possível adição de carne vermelha e processada. Não foram encontradas evidências suficientes para recomendar mudanças no consumo de frutas ou vegetais na RCU. Com relação ao consumo de trigo, glúten, aves, bebidas alcoólicas e açúcar refinado não foram encontradas evidências para DC ou RCU. Também não há consenso sobre produtos lácteos pasteurizados. As principais recomendações visam reduzir os sintomas das doenças e a inflamação. Para pacientes com sintomas persistentes, apesar da resolução da inflamação e ausência de estenose, a dieta com baixo teor de FODMAP ou sem lactose pode melhorar os sintomas.¹⁵⁵

Na fase ativa das doenças e na presença de diarreia, normalmente os pacientes não toleram alimentos fibrosos, como grãos, sementes, folhosos, milho e derivados. Nesse caso, avaliar a necessidade da suplementação de fibra solúvel. A suplementação com ácidos graxos ômega-3 não deve ser recomendada para a manutenção da remissão em pacientes com DII.⁴⁶ Recente metanálise mostrou que a suplementação com ômega-3 apresentou pouco ou nenhum efeito na prevenção ou tratamento das DII, não fornecendo suporte para a modificação do estado inflamatório em longo prazo.¹⁵⁶

Dependendo da gravidade dos sintomas e da tolerância do paciente, a dieta pode ser modificada quanto à textura dos alimentos (Tabela 60.5).¹⁵⁷

No que diz respeito ao consumo de frutas e vegetais, recomenda-se a restrição destes somente quando a doença se apresentar na forma ativa, em função da necessária redução da motilidade intestinal, alcançada com menor ingestão de fibras. Contudo, é importante destacar que tal restrição deve ocorrer apenas nos momentos de crise, pois, em remissão, as frutas e vegetais são boas fontes de nutrientes antioxidantes e anti-inflamatórios que ajudam no controle da doença e na melhora da qualidade de vida desses pacientes.⁸⁵

Da mesma maneira, nos períodos de crise, indica-se dieta isenta de lactose, pois a lactase encontra-se reduzida na mucosa intestinal inflamada, agravando o quadro diarreico e causando desconfortos intestinais como dores abdominais, náuseas e flatulência. No estado de remissão, é importante verificar e tratar individualmente a ocorrência de intolerâncias e alergias alimentares, como à proteína do leite ou ao glúten, considerando que o sistema imune sofre

reações exacerbadas nas DII.¹⁵⁸

É comum observar esteatorreia em pacientes com DII, pois a absorção de lipídios fica prejudicada na mucosa intestinal inflamada. Nesses casos, o consumo de lipídios deve ser reduzido e, em casos de desnutrição, considera-se a suplementação com triglicerídeos de cadeia média, por serem mais facilmente absorvidos.¹⁶⁰

Tabela 60.5 Orientações alimentares para pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com as fases da doença.

Estágio	Recomendações
Estágio I	Pacientes em estágio de atividade da doença, com sangramento, urgência fecal e dor: recomendar alimentos moles, purês, sem sementes. Esta recomendação é útil para pacientes que foram hospitalizados recentemente. A tolerância aos alimentos é individualizada
Estágio II	Pacientes com melhora significativa dos sintomas, mas não completamente aliviados: recomendar alimentos com texturas macias, bem cozidos, sem sementes. Pode ainda ser necessário evitar cascas, preferir verduras mais flexíveis ou outros dependendo da tolerância individual. Nessa fase, o paciente é capaz de tolerar algumas fibras, mas ainda pode ter problemas para digerir alimentos ricos em fibras e gorduras. Alimentos mais fibrosos são adicionados nesta fase, na forma de legumes cozidos maduros e purê de feijão/lentilha. Incentivar o paciente sobre a ingestão adequada de água e aumentar os alimentos probióticos (iogurte natural, queijo envelhecido, vegetais fermentados, kefir, missô, microalgas, picles, mel, mel cru, repolho fermentado), ao adicionar fibras à sua dieta
Estágio III	Paciente em remissão, sem estenoses: recomendar a volta gradual à preparação normal dos alimentos. Pode aumentar gradualmente a ingestão de fibras intactas

Adaptada de Shafie et al.¹⁵⁸ (2021).

Hábitos alimentares saudáveis e educação nutricional são fundamentais para a manutenção da doença em remissão. As principais orientações são:

- A alimentação deve ser fracionada, em 6 a 8 vezes, com refeições pequenas e frequentes
- A hidratação deve ser mantida, evitando desequilíbrios hídrico-eletrólitos
- Deve-se evitar o consumo de alimentos refinados, industrializados e processados com adição de conservantes e edulcorantes
- Carne vermelha deve ser ingerida com moderação
- Evitar cafeína e álcool
- Prática de atividade física moderada.

O profissional de nutrição deve sempre encorajar o paciente em remissão a ter uma dieta equilibrada e sem muitas restrições, a fim de garantir maior adesão à dieta e aporte adequado de nutrientes e consequente melhor qualidade de vida. As recomendações dietéticas incluem aconselhamento ao paciente para se automonitorar e evitar alimentos que possam piorar os sintomas.¹⁶¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ungaro F, Massimino L, Furfaro F et al. Metagenomic analysis of intestinal mucosa revealed a specific eukaryotic gut virome signature in early-diagnosed inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2019;10(2):149-58.
2. Limketkai BN, Gordon M, Mutlu EA et al. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: a call to the dining table. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(4):510-4.
3. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019;569(1):655-62.
4. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(1):965-90.
5. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut microbes*. 2017;8(3):238-52.
6. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;12(12):720-7.
7. Cones J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
8. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(47):6866-75.
9. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):259-64.

9. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):259-64.
10. Sandberg K, Yarger E, Saeed S. Updates in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020;50(5):100785.
11. Cavalcante RMS, Lima MM, Parente JM. O papel da microbiota na etiologia das doenças inflamatórias intestinais. *RBONE – Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2020;14(36):498-510.
12. Ananthakrishnan, 2015 – Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
13. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37(1):47-55.
14. Celiberto, Celiberto LS, Graef FA, Healey GR, Bosman ES, Jacobson K, Sly LM, Vallance BA. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*. 2018;155(1):36-52.
15. Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the pathogenesis and management of ulcerative colitis, a review of randomized controlled dietary interventions. *Nutrients*. 2019;11(7):1498.
16. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:329-42.
17. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;61(21):2066-78.
18. Knight-Sepulveda K, Kais S, Santaolalla R et al. Diet and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2015;11(8):511-20.
19. Radziszewska M, Smaruk-Zarzecka J, Ostrowska L, Pogodziński D. Nutrition and supplementation in ulcerative colitis. *Nutrients*. 2022;14(12):2469.
20. Ban QY, Liu M, Ding N et al. Nutraceuticals for the treatment of IBD: current progress and future directions. *Front Nutr*. 2022;9(1):794169.
21. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
22. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9.
23. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(12):1-19.
24. Best WR, Beckett JM, Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
25. Miyazu T, Ishida N, Takano R et al. Usefulness of the capsule endoscopy Crohn's disease activity index in assessing the necessity of early additional treatment in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(29):e26550.
26. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(1):1706-13.
27. Langhorst J, Eisenbruch S, Mueller T et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(12):1085-91.
28. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1242-7.
29. Fedor I, Zold E, Barta Z. Temporal relationship of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2021;10(24):5984.
30. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):4-15.
31. Cravo M, Guarreiro CS, Santos PM et al. Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;16(12):2117-24.
32. Krela-Kaźmierczak I, Michalak M, Szymczak-Tomczak A et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in a population of patients with inflammatory bowel diseases from the Wielkopolska Region. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(7-8):447-54.
33. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and bone: consequences of endogenous and exogenous excess and replacement therapy. *Endocr Rev*. 2018;39(5):519-48.
34. Prince A, Whelan K, Moosa A et al. Nutritional problems in inflammatory bowel disease: the patient perspective. *J Crohns Colitis*. 2011;5(5):443-50.
35. Scaldaferrì F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR et al. Nutrition and IBD: malnutrition and/or sarcopenia? A practical guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;(2017):8646495.
36. Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of critical illness and role of nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):12-22.
37. Singh A, Wall C, Levine A et al. Nutritional screening and assessment in inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol*. 2022;41(1):5-22.
38. Liu S, Ding X, Maggiore G et al. Sarcopenia is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022;10(6):367.
39. Chiu E, Oleynick C, Raman M, Bielawska B. Optimizing inpatient nutrition care of adult patients with inflammatory bowel disease in the 21st century. *Nutrients*. 2021;13(5):1581.
40. Ünal NG, Oruç N, Tömeç O, Ömer Öztemiz A. Malnutrition and sarcopenia are prevalent among inflammatory bowel disease patients with clinical remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(11):1267-75.

41. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A et al. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):110-21.
42. Rogler G, Scharl M, Spalinger M et al. Diet and inflammatory bowel disease: what quality standards should be applied in clinical and laboratory studies? *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(5):2000514.
43. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL et al. Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases. *Nutrients*. 2020;12(2):372.
44. Beck IR, Marcon SS, Gains NM et al. Body composition in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(2):109-14.
45. Bian D, Shi Y, Jiang Y et al. Combined patient-generated subjective global assessment and body composition facilitates nutritional support in inflammatory bowel disease: An ambulatory study in Shanghai. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018; 27(6):1230-8.
46. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020;39(3):632-53.
47. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9.
48. Fiorindi C, Luceri C, Dragoni G et al. GLIM criteria for malnutrition in surgical IBD patients: a pilot study. *Nutrients*. 2020;12(8):2222.
49. Zhang T, Zhang L, Gao X et al. Validation of the GLIM criteria for diagnosis of malnutrition and quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter, prospective, observational study. *Clinical Nutrition*. 2022;41(6):1297-306.
50. Peters V, Alizadeh BZ, de Vries JH et al. Nutritional assessment in inflammatory bowel disease (IBD)-development of the Groningen IBD Nutritional Questionnaires (GINQ). *Nutrients*. 2019;11(11):2739.
51. Zaltman C, Costa MHM, Diestel CF. Tratamento clínico. In: Quilici FA. Guia prático da doença inflamatória intestinal. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 105-42.
52. Kwak MS, Lee HH, Cha JM. Et al. Novel candidate drugs in anti-tumor necrosis factor refractory Crohn's diseases: in silico study for drug repositioning. *Sci Rep*. 2020;10:10708.
53. Chen F, Liu Q, Xiong Y, Xu L. Current strategies and potential prospects of nanomedicine-mediated therapy in inflammatory bowel disease. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:4225-37.
54. Vande Casteele N, Feagan BG, Gils et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: current state and future perspectives. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(4):378.
55. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):398-414.e6.
56. Palamenghi L, Figliuc P, Leone S, Graffigna G. Food and inflammatory bowel diseases: A scoping review on the impact of food on patients' psychosocial quality of life. *Health Soc Care Community*. 2022;30(5):1695-712.
57. Wark G, Samocha-Bonet D, Ghaly S, Danta M. The role of diet in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease: a review. *Nutrients*. 2020;13(1):135.
58. Burgos MGPA, Salviano FN, Belo GMS et al. Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? *Rev Bras Nutr Clin*. 2008;23(3):184-9.
59. Boutté HJ. Overview of total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2022;18(1):50-3.
60. Lo CH, Lochhead P, Khalili H et al. Dietary inflammatory potential and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;159(3):873-83.e1.
61. Schreiner P, Martinho-Gruber M, Studerus D et al. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2020;101(suppl 1):120-35.
62. Lamers CR, Van Erp LW, Slotegraaf AI et al. Web-based dietary assessment and advice helps inflammatory bowel disease patients to improve their diet quality. *Br J Nutr*. 2022;4:1-26.
63. Roncoroni L, Gori R, Elli L et al. Nutrition in patients with inflammatory bowel diseases: a narrative review. *Nutrients*. 2022;14(4):751.
64. Suskind DL, Cohen SA, Brittnacher MJ et al. Clinical and fecal microbial changes with diet therapy in active inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(2):155-63.
65. Hart L, Verburgt CM, Wine E et al. Nutritional therapies and their influence on the intestinal microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2021;14(1):4.
66. Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C et al. A randomized trial comparing the specific carbohydrate diet to a Mediterranean diet in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;161(3):837-52.e9.
67. Wark G, Samocha-Bonet D, Ghaly S, Danta M. The role of diet in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease: a review. *Nutrients*. 2020;13(1):135.
68. Gibson G, Hutkins R, Sanders ME et al. CONSENSUS the international scientific association and scope of prebiotics. *Nat. Publ. Gr*. 2017;14:491-502.
69. Popa SL, Pop C, Dumitrascu DL. Diet advice for Crohn's disease: FODMAP and beyond. *Nutrients*. 2020;12(12):3751.
70. Vasant DH, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders in inflammatory bowel disease: Time for a paradigm shift? *World J Gastroenterol*. 2020;26(26):3712-9.
71. Peng Z, Yi J, Liu X. A low-FODMAP diet provides benefits for functional gastrointestinal symptoms but not for improving stool consistency and mucosal inflammation in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(10):2072. <https://doi.org/10.3390/nu14102072>.
72. Weaver KN, Herfarth H. Gluten-free diet in IBD: time for a recommendation? *Mol Nutr Food Res*. 2021; 65, 21901274.

72. Weaver KN, Herfarth H. Gluten-free diet in IBD: time for a recommendation? *Mol Nutr Food Res*. 2021; 65, e1901274.
73. Lopes EW, Lebowitz B, Burke KE et al. Dietary gluten intake is not associated with risk of inflammatory bowel disease in US adults without celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(2):303-13.e6.
74. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S et al. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1100-13.e12.
75. Linketkai BN, Sepulveda R, Hing T et al. Prevalence and factors associated with gluten sensitivity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(2):147-51.
76. Chicco F, Magri S, Cingolani A et al. Multidimensional impact of Mediterranean diet on IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:1-9.
77. Reddavid R, Rotolo O, Caruso MG et al. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed*. 2018;89(9-8):60-75.
78. El Amrousy D, Elashry H, Salamah A et al. Adherence to the Mediterranean diet improved clinical scores and inflammatory markers in children with active inflammatory bowel disease: a randomized trial. *J Inflamm Res*. 2022;15:2075-86.
79. Damaz OM, Garces L, Abreu MT. Diet as adjunctive treatment for inflammatory bowel disease: review and update of the latest literature. *Curr Treat Options Gastro*. 2019;17:313-25.
80. Campmans-Kuijpers MJE, Dijkstra G. Food and food groups in inflammatory bowel disease (IBD): the design of the Groningen anti-inflammatory diet (GrAID). *Nutrients*. 2021;13(4):1067.
81. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3(10):858-76.
82. Yusuf K, Saha S, Umar S. Health benefits of dietary fiber for the management of inflammatory bowel disease. *Biomedicine*. 2022;10(6):1242.
83. Vera P, Gerard D, Marjo JEC-K. Are all dietary fibers equal for patients with inflammatory bowel disease? A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*. 2022;80(5):1179-93.
84. Pinto Jr PE, Haber-Gama A, Teixeira MG. Moléstia inflamatória intestinal. In: Waitzber DL (Ed). *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2012. p. 1361-70.
85. Forbes A, Escher J, Hébuterne X et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36:321-47.
86. Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis*. 2020;7(1):22-31.
87. Nahidi L, Day AS, Lemberg DA, Leach ST. Differential effects of nutritional and non-nutritional therapies on intestinal barrier function in an in vitro model. *J Gastroenterol*. 2012;47(2):107-17.
88. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605-16.
89. Batista VL, da Silva TF, de Jesus LCL et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and paraprobiotics as a therapeutic alternative for intestinal mucositis. *Front Microbiol*. 2020;11:544490.
90. Healey GR, Caliberto LS, Lee SM, Jacobson K. Fiber and prebiotic interventions in pediatric inflammatory bowel disease: what role does the gut microbiome play? *Nutrients*. 2020;12(10):3204.
91. Valcheva R, Koleva P, Martinez I et al. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. *Gut Microbes*. 2019;10(3):334-57.
92. Hardy H, Harris J, Lyon E et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defenses: homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013;5(6):1869-912.
93. Yu LC, Wei SC, Ni YN. Interplay between the gut microbiota and epithelial innate signaling in colitis-associated colon carcinogenesis. *Cancer Res Frontiers*. 2017;3(1):1-28.
94. Basso PJ, Câmara NOS, Sales-Campos H. Microbial-based therapies in the treatment of inflammatory bowel disease – an overview of human studies. *Front Pharmacol*. 2019;9:1571.
95. Swanson S, Gibson GR, Reid G, Halkins R et al. The international scientific association. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:687-701.
96. Currò D, Ianaro G, Pecere S et al. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1426-49.
97. Almada CN, Almada CN, Martinez RCR et al. Paraprobiotics: evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol*. 2016;58(1):96-114.
98. Vallejo-Córdoba B, Castro-López C, García HS et al. Postbiotics and paraprobiotics: a review of current evidence and emerging trends. *Advances in food and nutrition research*. 2020;94:1-34.
99. Aguilar-Toalá JE, García-Varela R, García HS et al. Postbiotics: an evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol*. 2018;75:105-14.
100. Cuevas-González PF, Liceaga AM, Aguilar-Toalá JE. Postbiotics and paraprobiotics: from concepts to applications. *Food Res. Int*. 2020;132:109502.
101. Maioli TU, Trindade LM, Souza A, Torres L, Andrade M, Cardoso VN, Generoso SV. Non-pharmacologic strategies for the management of intestinal inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;142:112-4.

102. Radhakrishnan ST, Alexander JL, Mullish BH, Gallagher KI, Powell N, Hicks LC, Hart AL, Li JV, Marchesi JR, Williams HRT. Systematic review: the association between the gut microbiota and medical therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;35(1):26-48.
103. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(6):576-81.
104. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A et al. IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1068-78.
105. Jimenez KM, Gasche C. Management of iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):30-6.
106. Aksan A, Işık H, Radeke HH et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1303-18.
107. Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A et al. Do only calcium and vitamin D matter? Micronutrients in the diet of inflammatory bowel diseases patients and the risk of osteoporosis. *Nutrients.* 2021;13(2):525.
108. Amirani T, Besharat S, Pourramezan Z et al. Correlation between low bone density and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Middle East J Dig Dis.* 2015;7(1):25-30.
109. Chedid VG, Kane SV. Bone health in patients with inflammatory bowel diseases. *J Clin Densitom.* 2020;23(2):182-9.
110. Kudva AK, Shay AE, Prabhu KS. Selenium and inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309(2):G71-7.
111. Abron JD, Singh NP, Price RL et al. Genistein induces macrophage polarization and systemic cytokine to ameliorate experimental colitis. *PLoS One.* 2018;13(7):e0199631-e0199631.
112. Younus M, Mohammed AT, Jasim MA et al. Selenium supplementation may decrease the rate of Infliximab ADRs in IBD patients. *World Journal of Pharmaceutical Research* 2015;4(8):193-203.
113. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A et al. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev.* 2015;95:749-84.
114. Suwendi E, Iwaza H, Lee JS et al. Zinc deficiency induces dysregulation of cytokine productions in an experimental colitis of rats. *Biomed Res.* 2012;33(6):329-36.
115. Soares NRM, Moura MSB, Pinho FA et al. Zinc supplementation reduces inflammation in ulcerative colitis patients by downregulating gene expression of Zn metalloproteins. *Pharma Nutrition.* 2018;6(3):119-24.
116. Moura MSB, Soares NRM, Barros SEL et al. Zinc gluconate supplementation impacts the clinical improvement in patients with ulcerative colitis. *Biomaterials.* 2020;33(1):15-27.
117. Dias PCS, Sena-Evangelista KCM, Paiva MSMO et al. The beneficial effects of rosuvastatin are independent of zinc supplementation in patients with atherosclerosis. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(2):194-9.
118. Linus Pauling Institute. Immunity in depth [internet]. Micronutrient Information Center-MIC. 2016. Available from: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity>.
119. Meckel K, Li YC, Lim J et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:113-20.
120. Vernia F, Valvano M, Longo S et al. Vitamin D in Inflammatory bowel diseases. Mechanisms of action and therapeutic implications. *Nutrients.* 2022;14(2):269.
121. Bertani L, Ribaldone DG, Bellini M et al. Inflammatory bowel diseases: is there a role for nutritional suggestions? *Nutrients.* 2021;13(4):1387.
122. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child.* 2016;101(2):190-2.
123. Pan Y, Liu Y, Guo H et al. Associations between Folate and vitamin B12 levels and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(4):382.
124. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496-513.
125. Sood A, Ahuja V, Midha V et al. Colitis and Crohn's Foundation (India) consensus statements on use of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2020;18(4):355-78.
126. Gomollón F, Dignass A, Annesse V et al. ECCO. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25.
127. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(3):31-106.
128. Lurz E, Horne RG, Mäkitäinen P, Wu RY et al. Vitamin B12 deficiency alters the gut microbiota in a murine model of colitis. *Front Nutr.* 2020;7:83.
129. Tannock GW. The bowel microbiota and inflammatory bowel diseases. *Int J Inflamm.* 2010;2010:54051.
130. Chassaing B, Gewirtz AT. Pathobiont hypnotises enterocytes to promote tumour development. *Gut.* 2014;63(12):1837-8.
131. Prorok-Hamon M, Friswell MK, Alswied A et al. Colonic mucosa-associated diffusely adherent *afaC+* *Escherichia coli* expressing *lpfA* and *pks* are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer. *Gut.* 2014;63(5):761-70.
132. Santana PT, Rosas SLB, Ribeiro BE et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: pathogenic role and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3464.

133. Ni J, Wu GD, Albenberg L et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573-84.
134. Chua HH, Chou HC, Tung YL et al. Intestinal dysbiosis featuring abundance of *Ruminococcus gnavus* associates with allergic diseases in infants. *Gastroenterology*. 2018;154(1):154-67.
135. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65.
136. Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T et al. Fecal microbiota in pediatric inflammatory bowel disease and its relation to inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):921-30.
137. Hirano A, Umeno J, Okamoto Y et al. Comparison of the microbial community structure between inflamed and non-inflamed sites in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(9):1590-97.
138. Nishino K, Nishida A, Inoue R et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):95-106.
139. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):495-501.
140. Barnic J, Denicot J, Darfeuille-Michaud A. E. coli-mediated gut inflammation in genetically predisposed Crohn's disease patients. *Pathol Biol*. 2013;61(5):65-9.
141. Erickson AR, Cantarel BL, Lamendella R et al. Integrated metagenomics/metaproteomics reveals human host-microbiota signatures of Crohn's disease. *PLoS One*. 2012;7(11):e49138.
142. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382-92.
143. Shaw KA, Bertha M, Hofmekler T et al. Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 2016;8(1):75.
144. Chen L, Wang W, Zhou R et al. Characteristics of fecal and mucosa-associated microbiota in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(8):e51.
145. Pilarczyk-Zurek M, Chmielarczyk A, Gosiewski T et al. Possible role of *Escherichia coli* in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:61.
146. Andoh A, Kuzuoaka H, Tsujikawa T et al. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2012;47(12):1298-307.
147. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2017;2:17004.
148. Kmieć Z, Cyman M, Ślebioda TJ. Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci*. 2017;62(1):1-16.
149. Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1477-88.
150. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1564-72.
151. Basson A. Nutrition management in the adult patient with Crohn's disease. *S Afr J Clin Nutr*. 2012;25(4):164-72.
152. Fritsch J, Garces L, Quintero MA et al. Low-fat, high-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improves quality of life in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(6):1189-1199.e30.
153. Ballini A, Santacroce L, Cantore S et al. Probiotics efficacy on oxidative stress values in inflammatory bowel disease: a randomized double-blinded placebo-controlled pilot study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(3):373-81.
154. Kim H, Venancio VP, Fang C et al. Mango (*Mangifera indica* L.) polyphenols reduce IL-8, GRO, and GM-SCF plasma levels and increase *Lactobacillus* species in a pilot study in patients with inflammatory bowel disease. *Nutr Res*. 2020;75:85-94.
155. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO et al. Dietary guidance from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1381-92.
156. Ajabnoor SM, Thorpe G, Abdelhamid A et al. Long-term effects of increasing omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fats on inflammatory bowel disease and markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2293-316.
157. Shafiee NH, Manaf ZA, Mokhtar NM et al. Anti-inflammatory diet and inflammatory bowel disease: what clinicians and patients should know? *Intest Res*. 2021;19(2):171-85.
158. Diestel CF, Santos MC, Romi MD. Tratamento nutricional nas doenças inflamatórias intestinais. *Revista HUPE*. 2012;11(4):52-8.
159. Beyer PL. Tratamento médico nutricional para doenças do trato gastrointestinal inferior. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
160. Racine A, Carboneel F, Chan SS et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):345-54.

COMO CITAR ESTE CAPÍTULO

ABNT

NOGUEIRA, N. N.; MOURA, M. S. B.; CAVALCANTE, R. M. S. (org.). Doenças inflamatórias intestinais. In: *Tratado de Nutrição e Dietoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. p. 699-710.

VANCOUVER

Nogueira NN, Moura MSB, Cavalcante RMS. Doenças inflamatórias intestinais. In: Rossi L, Poltronieri F (Orgs.). *Tratado de nutrição e dietoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2023. p. 699-710.

	Phase angle values and ultra-processed food consumption are associated with changes in oxidative stress in inflammatory bowel disease patients	Clinical Nutrition ESPEN 2023; 57:10-20.	B1
Regina Márcia Soares Cavalcante <i>et al.</i>	Inflammatory Bowel Diseases and diet: an integrative review	Rev Assoc Med Bras 2020; 66(10):1449-1454.	B1
Susy Erika de Lima Barros <i>et al.</i>	Relationship between selenium status and biomarkers of oxidative stress in Crohn's disease	Nutrition 2020; 74:110762	A1
Daniele Rodrigues Carvalho Caldas <i>et al.</i>	Different levels of adherence to the Mediterranean diet that do not change the risk of breast cancer in western women	Rev Chil Nutr 2022; 49(6):743-752.	B2
Lélia Lilianna Borges de Sousa Macedo <i>et al.</i>	Curcumin for attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review and preliminary behavioral investigation	Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2022; 395:803–813.	A3
Mylena Lopes Leal <i>et al.</i>	Efeitos da vitamina D na imunidade em pacientes com COVID-19: revisão integrativa	Nutrição Brasil - ano 2023; 22(2).	B2
Susy Érika de Lima Barros <i>et al.</i>	Potential beneficial effects of kefir and its postbiotic, kefiran, on child food allergy	Food Funct 2021; 12:3770–3786.	A2
Maria Edivania de Sousa Barroso <i>et al.</i>	Sinais e sintomas da disbiose intestinal em mulheres eutróficas e com excesso de peso	Rev Bras Obes Nutr Emagrec 2021; 15(95):709-718.	B1