

DOI: <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i69p7000>

Relação entre os níveis de vitamina D e disbiose intestinal em crianças/adolescentes: protocolo de revisão sistemática

Relationship between vitamin D levels and intestinal dysbiosis in children/adolescents a systematic review protocol

Relación entre los niveles de vitamina D y la disbiosis intestinal en niños/adolescentes un protocolo de revisión sistemática

RESUMO

A insuficiência de vitamina D desencadeia reações imunogênicas no intestino e na disbiose. Objetivo: este protocolo descreverá os métodos de uma revisão sistemática que sumará estudos que examinaram a relação entre os níveis de vitamina D e disbiose intestinal em crianças e adolescentes. Método: uma revisão sistemática será desenvolvida nas buscas de artigos em cinco bases de dados. Como critérios de inclusão, estudos observacionais ou experimentais analisando a associação entre a os "níveis de vitamina D" e "disbiose". O processo de seleção e extração dos dados será realizado por dois revisores de forma independente. O risco de viés e o nível de evidência serão analisados, aplicando a ferramenta de avaliação Joana Brigs Institute (JBI). Os dados serão sintetizados usando metanálise com efeitos randômicos quando os resultados apresentaram suficiente homogeneidade. Resultados: a síntese de alta qualidade e ou análise descritiva das evidências atuais serão fornecidas a partir da associação dos níveis de vitamina D e a relação com a disbiose. Conclusão: Este estudo poderá fornecer evidências sobre a relação entre os níveis de vitamina D e disbiose em crianças e adolescentes.

DESCRIPTORES: Criança; Vitamina D; Aptidão Física; Disbiose

ABSTRACT

Vitamin D insufficiency triggers immunogenic reactions in the intestine and dysbiosis. Objective: This protocol will describe the methods of a systematic review that will summarize studies that have examined the relationship between vitamin D levels and intestinal dysbiosis in children and adolescents. Method: a systematic review will be developed in the search for articles in five databases. As inclusion criteria, observational or experimental studies analyzing the association between "vitamin D levels" and "dysbiosis". The data selection and extraction process will be carried out by two reviewers independently. The risk of bias and the level of evidence will be analyzed using the Joana Brigs Institute (JBI) assessment tool. Data will be synthesized using meta-analysis with random effects when the results showed sufficient homogeneity. Results: High quality synthesis and/or descriptive analysis of current evidence will be provided from the association of vitamin D levels and the relationship with dysbiosis. Conclusion: This study may provide evidence on the relationship between vitamin D levels and dysbiosis in children and adolescents.

DESCRIPTORS: Child; Vitamin D; Physical Fitness; Dysbiosis

RESUMEN

La insuficiencia de vitamina D desencadena reacciones inmunogénicas en el intestino y disbiosis. Objetivo: Este protocolo describirá los métodos de una revisión sistemática que resumirá los estudios que han examinado la relación entre los niveles de vitamina D y la disbiosis intestinal en niños y adolescentes. Método: se desarrollará una revisión sistemática en la búsqueda de artículos en cinco bases de datos. Como criterios de inclusión, estudios observacionales o experimentales que analicen la asociación entre "niveles de vitamina D" y "disbiosis". El proceso de selección y extracción de datos será realizado por dos revisores de forma independiente. El riesgo de sesgo y el nivel de evidencia se analizarán mediante la herramienta de evaluación del Joana Brigs Institute (JBI). Los datos se sintetizarán mediante metanálisis con efectos aleatorios cuando los resultados muestren suficiente homogeneidad. Resultados: Se proporcionará una síntesis de alta calidad y / o un análisis descriptivo de la evidencia actual a partir de la asociación de los niveles de vitamina D y la relación con la disbiosis. Conclusión: este estudio puede proporcionar evidencia sobre la relación entre los niveles de vitamina D y la disbiosis en niños y adolescentes.

DESCRIPTORES: Niño, Vitamina D, Aptitud Física, Disbiosis.

RECEBIDO EM: 10/09/2021 APROVADO EM: 16/11/2021

Bruno Mori

Fisioterapeuta do Hosp. Getúlio Vargas EBSEH, Mestre em Biologia Urbana/UNL, Bacharel em Fisioterapia, Doutorando em Imunologia Básica e Aplicada.

ORCID: 0000-0003-0903-2132

Vinícius Costa Zaranza

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amazonas.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3770-2319>

Luis Eduardo Rodrigues Lima

Professor Titular da Universidade Federal do Amazonas, Doutor em Patologia.

ORCID: 0000-0003-2149-7899

Roseanne Gomes Autran

Mestrando em Ciências da Saúde, Nutricionista do Centro Universitário Fametro.

ORCID: 0000-0002-1356-6957

Celsa da Silva Moura Souza

Professora da Universidade Federal do Amazonas, Doutora em Saúde Física Saúde e Lazer.

ORCID: 0000-0002-7483-0213,

José Fernando Marques Barcellos

Professora Adjunta II da Universidade Federal do Amazonas, Doutora em Saúde Baseada em Evidências (Medicina Interna e Terapêutica).

ORCID: 0000-0002-1669-1462

INTRODUÇÃO

Recentemente, a vitamina D foi associada a uma ampla gama de atividades biológicas. Dentre o papel da vitamina D na manutenção da homeostase intestinal, a vitamina D mostra-se capaz de estabilizar as junções interepiteliais e promover um equilíbrio adequado entre a microbiota intestinal e a imunidade intestinal^{1,2}.

A vitamina D pode ser obtida por meio da exposição à luz solar, ingestão alimentar e suplementação. A enzima hepática vitamina D 25-hidroxilase converte a vitamina D em sua principal forma circulante, a 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D]. Posteriormente, 25 (OH) D é convertido em sua forma ativa, 1,25-dihidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D] pela enzima citocromo P450 renal, 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase (CYP27B1). A expressão dessa enzima limitante não se restringe ao rim, mas também já foi descrita em outros tipos de células, incluindo queratinócitos, osteoblastos, condrócitos e macrófagos³.

Esta ampla distribuição de CYP27B1

A vitamina D pode ser obtida por meio da exposição à luz solar, ingestão alimentar e suplementação.

fora do rim apoiou seu papel além da homeostase do cálcio, fosfato e até imunomodulação. A atividade biológica da^{1,25} (OH) 2D é mediada por um membro da família dos receptores de hormônios nucleares, o receptor da vitamina D (VDR), que se expressa copiosamente nos intestinos delgado e grosso^{4,5,6}.

O lúmen do intestino humano, especialmente o cólon, contém uma grande quantidade de bactérias comensais, simbióticas e patogênicas. Uma resposta inflamatória prejudicial no intestino pode ser atenuada pela camada de muco e o epitélio subjacente, trabalhando juntos para limitar a entrada de bactérias ou seus produtos imunogênicos no interstício. A disbiose microbiana e a entrada de material imunogênico no interstício podem ativar células imunes inatas e adaptativas, os principais efeitos imunológicos no desenvolvimento e na duração da DII (Doença Inflamatória Intestinal). Evidências crescentes indicam que a sinalização da vitamina D / VDR desempenha um papel benéfico na DII. Em geral, a sinalização de VDR prejudicada está associada à inflamação e danos à mucosa observados

artigo

Mori, B.Zaranza, V. C., Lima, L. E. R., Autran, R. G., Souza, C. S. M., Barcellos, J. F. M.

Relação entre os níveis de vitamina D e disbiose intestinal em crianças/adolescentes: protocolo de revisão sistemática

na DII; se a sinalização de VDR defeituosa causa ou é o efeito de doença intestinal não está claro^{7,8}.

No entanto, o consenso atual afirma que a suplementação de vitamina D tende a prevenir ou resolver a resposta inflamatória e minimizar a progressão da doença. Apesar dessas deficiências, atualmente é recomendado monitorar e normalizar o status de vitamina D em pacientes com DII^{9,10}.

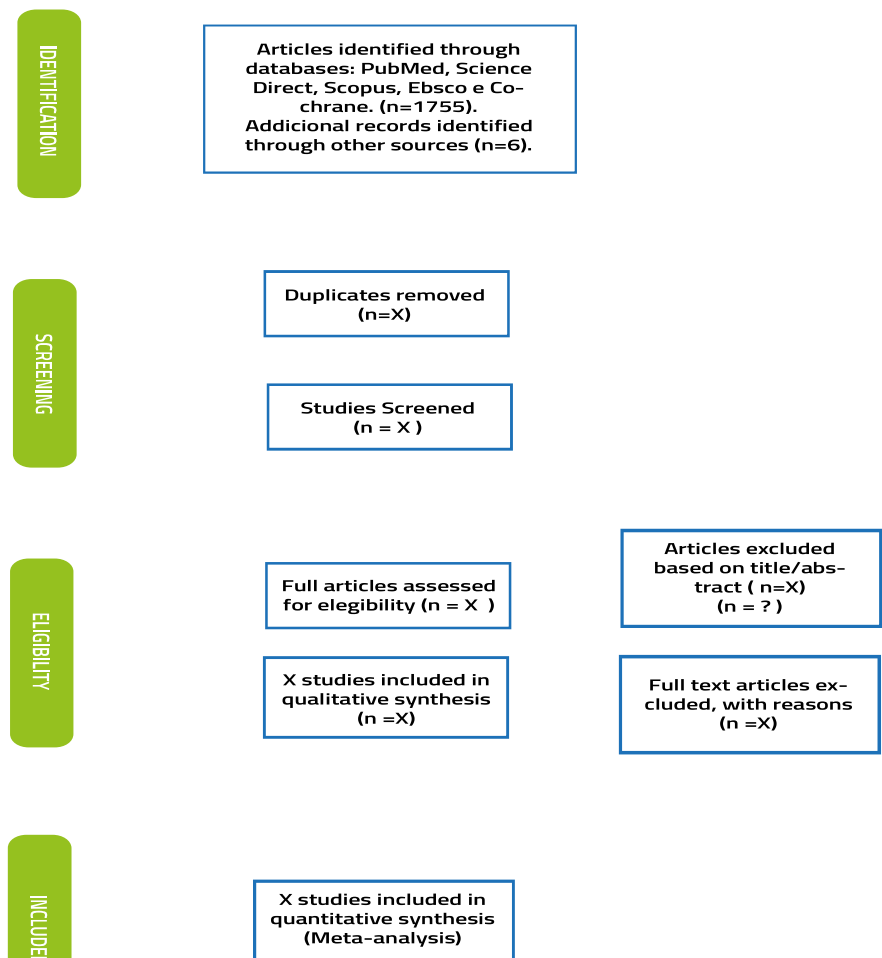
A vitamina D tem sido utilizada como referência de saúde em crianças e adolescentes, devido a sua interação potencializada no sistema imunológico, atuando como substância protetora do endotélio vascular, tecido endócrino, proteção do endotélio intestinal, além de imunomodulador do e contribui para a regulação da glicemia e como estimulante endócrino da paratireóide^{8,11}. Portanto, este protocolo objetivou descrever os métodos de uma revisão sistemática que sumarizará estudos que examinaram a relação entre os níveis de vitamina D e disbiose intestinal em crianças e adolescentes.

MÉTODOS

Este protocolo seguiu a diretriz de Itens de Relatório Preferidos para Revisão Sistemática e Protocolos de Meta-Análise (PRISMA-P)¹² e registrado no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (<http://crd.york.ac.uk/PROSPERO>) CRD42020196566.

As pesquisas eletrônicas utilizarão as seguintes Bases de dados: PubMed, Science Direct Database, Scopus Database, Ebsco Information Service and Cochrane Library. Os seguintes descritores foram combinados com os assuntos medisco (MeSH): "Child"[Mesh] OR (Children) OR "Adolescent"[Mesh] OR (Adolescents) OR (Adolescence) OR (Teens) OR (Teen) OR (Teenagers) OR (Teenager) OR (Youth) OR (Youths) OR (Adolescent, Female) OR (Adolescent, Female) OR (Adolescent, Male) OR (Adolescent, Male) OR (Adolescent, Male) OR (Male Adolescent) OR (Male Adolescents) AND "Vitamin D"[Mesh] OR "Cholecalciferol"[Mesh] OR (Calcio) OR

Figura 1 - Prisma Flow



Fonte: The PRISMA Group

((3 beta,5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol) OR (Vitamin D 3) OR (Vitamin D3) OR (Cholecalciferols) AND "Dysbiosis"[Mesh] OR (Dysbioses) OR (Disbiosis) OR (Dysbiosis) OR (Dys-symbiosis) OR (Dys symbiosis) OR (Dys symbiosis) OR (Dysbacteriosis) OR (Dysbacteriosis) OR (Disbacteriosis) OR (Dysbacteriosis).

Também pesquisaremos listas de referência de estudos e revisões relevantes e pesquisaremos manualmente a literatura cinzenta, como registros de estudos. Estudos relacionados aos efeitos de programas de aptidão física em crianças serão incluídos nesta revisão sistemática e se os resultados demonstrarem se eles são homogêneos,

uma meta-análise será realizada, bem como ensaios clínicos randomizados (RCTs), ensaios clínicos controlados (CCTs), estudos de coorte prospectivos comparativos e retrospectivos, ensaios de cluster, estudos transversais e estudos observacionais. Tentaremos buscar o maior número possível de estudos devido à falta de pesquisas originais sobre vitamina D e disbiose em crianças e adolescentes. Informações detalhadas sobre a estratégia de pesquisa PubMed são mostradas na Figura 1.

Estão elegíveis estudos que incluam em sua amostra indivíduos de 09 a 17 anos, sendo brancos, negros e não índios, sem limite de gênero, sem limite de ano de publicação do estudo e sem restrição de idioma.

Estão inegáveis estudos em animais, livros, capítulos de livros, monogramas, dissertações, teses, artigos de revisão de literatura, estudos de caso ou resumos serão excluídos da pesquisa; estudos publicados com adultos, idosos, mulheres grávidas; crianças ou adolescentes com doenças autoimunes, genéticas e neuropsiquiátricas.

A primeira etapa, a busca nas bases de dados e a seleção dos títulos, resumos e artigos serão realizadas por dois pesquisadores de forma independente, considerando os critérios de inclusão e exclusão. Em caso de divergência entre os pesquisadores, um terceiro revisor foi consultado nas reuniões de consenso. Todas as etapas da revisão do sistema foram realizadas manualmente Figura 1.

Para segunda etapa a extração dos um formulário padronizado será utilizado por dois revisores para essa etapa de forma independente, e as discordâncias entre eles devem ser resolvidas com a ajuda de um terceiro revisor. As informações detalhadas de extração são as seguintes: primeiro autor, ano de publicação, país de publicação, desenho do estudo, características da amostra, número de participantes e desfechos. Faremos o possível para entrar em contato com os autores do estudo correspondente por e-mail para resolver os dados ausentes.

A ferramenta Cochrane de risco de viés 14 com a geração de itens de: sequência aleatória, ocultação de alocação, mascaramento, dados de resultados incompletos, relatórios seletivos e outros vieses serão usados para avaliar a qualidade dos estudos incluídos. Caso contrário, Joan Briggs (JBI) 14, que inclui a consideração da seleção do paciente, comparabilidade do estudo e avaliação do resultado, será usado para avaliar a qualidade dos estudos não randomizados.

Como medidas de tratamento, o software Review Manager V.5.414 será usado para conduzir a meta-análise se os dados se mostrarem homogêneos. As medidas de efeito foram definidas como: razão de prevalência ou odds ratio e respectivos intervalos de confiança. Em estudos longitudinais: risco relativo ou odds ratio e respectivos intervalos de confiança, com base em evidências entre níveis de vitamina D e disbiose in-

testinal em crianças e adolescentes. Todos esses dados terão um intervalo de confiança de 95%, em havendo a possibilidade de dados não homogêneos será realizada uma revisão sistemática narrativa.

Tendo em conta a possibilidade de falta de dados e / ou necessidade de mais informações sobre os estudos, entraremos em contacto com o autor correspondente por email e, caso persistam as dúvidas, iremos analisar os dados existentes, assumindo-os como perdidos.

Para análise de heterogeneidade será avaliado pelo teste Q e estatística I² com RevMan 5.413. Parâmetros para quantificar a heterogeneidade da pesquisa:

0% - 30% - não importante, 31% - 60% - heterogeneidade moderada, 61% - 80% - Heterogeneidade substancial e 81% - 100% - heterogeneidade considerável.

O viés de avaliação será por meio da criação de gráficos de funil, considerando que um gráfico de funil simétrico indica um baixo risco de viés, enquanto um gráfico de funil assimétrico indica um alto risco de viés

DISCUSSÃO

A imunidade inata e adaptativa estão inter relacionadas com a manutenção da homeostase intestinal. Estudos descrevem que a vitamina D e seu receptor desempenham função primordial na ativação de células imunomoduladoras, como: células dendríticas, linfócitos, e tipos de células T^{6,7,8}.

A disbiose intestinal pode ser o resultado de alterações no microbioma intestinal e no sistema imunológico intestinal, mediadas por fatores ambientais, em um contexto de suscetibilidade genética implícita. Em particular, o notável aumento nos hábitos de vida, hipovitaminose D ao longo do tempo e padrões geográficos de incidência sugerem que as exposições ambientais ao sol são importantes no risco de desenvolvimento de disbiose intestinal em crianças e adolescentes^{5,3,6,16}.

A exposição da pele ao sol é a fonte mais importante de vitamina D em muitos lugares, por meio da síntese endógena. Tanto a

exposição ao sol quanto a vitamina D têm efeitos profundos na função imunológica que podem ser relevantes para o desenvolvimento da disbiose intestinal em crianças e adolescentes^{4,8}.

Há evidências de que a baixa exposição ao sol e / ou hipovitaminose D estão associadas a um risco aumentado de disbiose e talvez exacerbação da doença. Focamos principalmente na disbiose intestinal, onde os efeitos de fatores ambientais específicos podem ser vistos de forma mais clara, e uma história de suscetibilidade genética^{11,9,17}.

O impacto da vitamina D nas células T e a relevância para o surgimento da disbiose tem sido descrita. Em geral, a vitamina D suprime as células Th1 / Th17, enquanto promove as células T reg. Este cenário permite que uma resposta imune mediada por células T elimine os micróbios da área afetada resultando na disbiose^{12,15,16,17}.

Assim, é imprescindível que ocorra mais robustez e plausibilidade em relação ao número de evidências sobre o tema, fato que destaca a importância desta revisão.

CONCLUSÃO

Este estudo poderá fornecer evidências sobre a relação entre os níveis de vitamina D e disbiose em crianças e adolescentes, pois significativamente a vitamina D e seu receptor estão intimamente envolvidos na manutenção da homeostase intestinal desde o epitélio até a regulação da biota intestinal e mediação da ativação das células do sistema imune inato e adaptativo, que por sua vez contribuirá com possíveis condutas de comportamento saudável a esta faixa etária transicional, considerando a saúde coletiva em níveis mundiais.

REFERÊNCIAS

1. Y. Wang, J. Zhu, H.F. DeLuca, Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem. Biophys.* 523 (2012) 123–133
2. Junio do Nascimento, F. ., Ferreira Silva, D. R. ., Cavalcanti Barbosa, H. C. B., Ferreira dos Santos, V. ., Mascarenhas Martins, L. ., & Rodrigues Pereira Luz, D. C. (2020). Sobrepeso e obesidade em adolescentes escolares: uma revisão sistemática. *Saúde Coletiva (Barueri)*, 10(55), 2947-2958. <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2020v10i55p2947-2958>
3. J.S. Adams, B. Rafison, S. Witzel, R.E. Reyes, A. Shieh, R. Chun, K. Zavala, M. Hewison, P.T. Liu, Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144 (2014) 22–27.
4. L.V. Hooper, A.J. Macpherson, Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota, *Nat. Rev. Immunol.* 10 (2010) 159–169.
5. B.O. Schroeder, Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota, *Gastroenterol. Rep.* 7 (2019) 3–12.
6. Precup G, Vodnar DC. Gut Prevotella as a possible biomarker of diet and its eubiotic versus dysbiotic roles: a comprehensive literature review. *Br J Nutr.* 2019 Jul 28;122(2):131-140. doi: 10.1017/S0007114519000680. Epub 2019 Jun 28. PMID: 30924428.
7. D. Corridoni, T. Chapman, T. Ambrose, A. Simmons, Emerging mechanisms of innate immunity and their translational potential in inflammatory bowel disease, *Front. Med.* 5 (2018) 32.
8. G. Holleran, L. Lopetuso, V. Petito, C. Graziani, G. Ianiro, D. McNamara, A. Gasbarrini, F. Scaldaferrri, The innate and adaptive immune system as targets for biologic therapies in inflammatory bowel disease, *Int. J. Mol. Sci.* 18 (2017) 2020.
9. J.-F. Sicard, G. Le Bihan, P. Voegelé, M. Jacques, J. Harel, Interactions of intestinal bacteria with components of the intestinal mucus, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 7 (2017) 387.
10. W.Zhu, J.Yan, C.Zhi, Q.Zhou, X.Yuan, 1,25(OH)2D3 deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model, *Gut Pathog.* 11 (2019).
11. Y.C. Li, Y. Chen, J. Du, Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 148 (2015) 179–183.
12. Q. Guan, A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *J. Immunol. Res.* 2019 (2019).
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
14. Deeks JJ HJ, Altman DG (editors) Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6. 1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook. 2020.
15. Ligezka AN, Sonmez AI, Corral-Frias MP, Golebiowski R, Lynch B, Croarkin PE, Romanowicz M. A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Jun 8;108:110187. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110187. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33271210; PMCID: PMC8138744.
16. Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Toledano LA, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. Probiotic Supplementation During the Perinatal and Infant Period: Effects on Gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients.* 2020 Jul 27;12(8):2243. doi: 10.3390/nu12082243. PMID: 32727119; PMCID: PMC7468726
17. Abdulkhakimova D, Dossybayeva K, Poddighe D. Fecal and Duodenal Microbiota in Pediatric Celiac Disease. *Front Pediatr.* 2021 Apr 22;9:652208. doi: 10.3389/fped.2021.652208. PMID: 33968854; PMCID: PMC8100229.