



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

LARISSA MARIA CAVALCANTE E SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E A DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM CANDIDATOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Recife
2021

LARISSA MARIA CAVALCANTE E SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E A DOENÇA HEPÁTICA
GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA EM CANDIDATOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação
em Cirurgia da Universidade
Federal de Pernambuco,
Centro de Ciências Médicas,
como requisito para a obtenção
do título de Mestre em Cirurgia.
Área de Concentração:
Cirurgia Clínica e Experimental

Orientador: Profº. Dr. Álvaro Antônio B. Ferraz

Coorientadora: Profº. Dra. Sílvia Alves da Silva

Recife

2021

Catálogo na fonte:
Elaine Freitas- CRB4: 1790

S586a	Silva, Larissa Maria Cavalcante e Associação entre os níveis de vitamina D e a doença hepática gordurosa não alcoólica em candidatos à cirurgia bariátrica / Larissa Maria Cavalcante e Silva . – 2022. 65 p. : il. Orientador: Álvaro Antonio Bandeira Ferraz. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2022. Inclui referências, apêndice e anexo. 1. Vitamina D. 2. Deficiência de vitamina D. 3. Obesidade. 4. Cirurgia Bariátrica. 5. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. I. Ferraz, Álvaro Antonio Bandeira (orientador). II. Título. 617.91 CDD (23 ed.) UFPE (CCS 2023 -145)
-------	---

LARISSA MARIA CAVALCANTE E SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E A DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM CANDIDATOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação
em Cirurgia da Universidade
Federal de Pernambuco,
Centro de Ciências Médicas,
como requisito para a obtenção
do título de Mestre em Cirurgia.
Área de Concentração: Cirurgia
Clínica e Experimental

Aprovada em: 29/12/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. ÁLVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ (Orientador) Universidade
Federal de Pernambuco

Prof. Dr. FLÁVIO KREIMER (Examinador Interno) Universidade Federal de
Pernambuco Profa.

Dra. KEILA FERNANDES DOURADO (Examinador Externo) Departamento de
Nutrição/UFPE

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre guiar meus passos ajudando-me a encontrar o melhor caminho a seguir. Com certeza, foi Ele que me conduziu até aqui, colocando pessoas especiais ao meu lado. Obrigada por me permitir errar, aprender e crescer, por Sua eterna compreensão e tolerância, por Seu infinito amor, pela Sua voz “invisível” que não me permitiu desistir;

Aos meus pais, Antônio e Fátima, razões da minha vida, exemplos de honestidade, perseverança, caráter e amor. Obrigada por me auxiliarem em cada momento difícil durante a minha vida, por abdicarem de seus compromissos para auxiliar nos meus, antes mesmo que eu solicitasse. Meu eterno agradecimento por toda dedicação, incentivo e amor de sempre;

A minha irmã Luana Cavalcante, minha companheira de vida, minha melhor amiga, minha grande incentivadora sempre disposta a me ajudar;

Ao meu irmão Leonardo Cavalcante, que mesmo distante sempre foi apoio em todos os momentos;

Ao meu cunhado Bernardo Júnior, pelo carinho e torcida de sempre;

Aos amores da minha vida, meus sobrinhos/afilhados: Bernardo Neto e Antônio Neto, a existência de vocês é o reflexo mais perfeito da existência de Deus. Eu amo vocês!

A minha querida amiga Andreia Lira, que me apoiou tanto nos longos anos juntas e na aprovação do mestrado, sempre com palavras de incentivo e carinho, sou muito grata a você;

A minha colega de profissão Ednádila Farias, que pode me ajudar na árdua tarefa da coleta de dados e sempre que precisava estava à disposição;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Álvaro Antônio B. Ferraz, por sua generosidade e disponibilidade em me aceitar para sua valiosa orientação. Sua contribuição foi essencial para realização deste desafio. Agradeço também aos seus pacientes, que foram fundamentais para realização desta pesquisa;

A minha coorientadora, Prof.Dr^a. Sílvia Alves, pelos ensinamentos por me ajudar mesmo quando estava tão ocupada, a ela minha admiração pela profissional que é e sem dúvidas um grande exemplo a ser seguido. Minha gratidão por todo aprendizado, carinho e dedicação durante esse tempo;

Aos membros da banca examinadora, pela atenção e disponibilidade para contribuir com minha dissertação.

Por fim, a todos que fazem parte da Pós-Graduação em Cirurgia da UFPE, por esse longo período (Mércia, Isabela, Veridiana e Rodrigo). Sintam-se todos agradecidos.

Dedico este trabalho

A **Deus** razão da minha existência, autor da minha fé. O Deus santo, forte e imortal.
O Deus do impossível e de todos os milagres.

A **minha Mãe** por caminhar ao meu lado sendo apoio, oração e incentivo constante.

A **minha irmã** minha melhor amiga e parceira da vida.

E o futuro é uma astronave que tentamos pilotar. Não tem tempo nem piedade, nem tem hora de chegar. Sem pedir licença muda a nossa vida, depois convida a rir ou chorar. Nessa estrada não nos cabe conhecer ou ver o que virá. O fim dela ninguém sabe bem ao certo onde vai dar. Vamos todos numa linda passarela de uma aquarela que um dia, enfim, descolorirá.(TOQUINHO; MORAES; MORRA; FABRÍZIO, 1995).

RESUMO

A vitamina D está associada a vários processos, incluindo imunomodulação, que modula a lesão, a remodelação do tecido, a fibrogênese e a inflamação crônica, o que pode prevenir a progressão da doença gordurosa hepática crônica. Avaliar a relação entre a hipovitaminose D com a DHGNA, dados clínicos e perfil bioquímico em obesos candidatos a cirurgia bariátrica. Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional desenvolvido no serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas de Pernambuco (UFPE) e em um serviço privado de cirurgia bariátrica de Recife/PE, referente ao período pré-operatório de cirurgia bariátrica pela técnica gastrectomia vertical. Foram avaliados: sexo, idade, antropometria (peso e altura), dados clínicos: presença de comorbidades, exames bioquímicos, consumo de álcool, uso de polivitamínico, níveis séricos de vitamina D e resultados de ultrassonografia abdominal. A insuficiência/deficiência de 25OHD foi considerada quando abaixo de 30 ng/mL. A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS 13.0 e considerada significativa quando $p \leq 0,05$. Foram avaliados 164 pacientes, com média de idade de $39,9 \pm 10,2$ anos, dos quais, 79,9% eram do sexo feminino e 64,6% apresentaram obesidade grau II (IMC médio de $39,55 \pm 3,35 \text{ kg/m}^2$). Em relação às comorbidades, 64,8% apresentaram alguma, sendo a hipertensão e o diabetes as mais frequentes (39%; 15,9%) respectivamente. 36% dos pacientes bebiam socialmente e 59% apresentaram hipercolesterolemia. Com relação à doença hepática 76,2% apresentaram algum grau de lesão e 82% apresentaram níveis de vitamina D insuficientes/deficientes. Houve correlação negativa entre a vitamina D e o perfil lipídico (CT; VLDL-C e TG). Não houve associação entre a vitamina D com o IMC. O consumo de álcool mesmo que socialmente foi um fator determinante para insuficiência de vitamina D. Não foram encontradas associações entre a vitamina D e a doença hepática gordurosa não alcoólica. O estudo concluiu que a prevalência de hipovitaminose D é alta, no pré-operatório de cirurgia bariátrica, mas não se conseguiu estabelecer uma relação causal entre essa deficiência e a DHGNA. Palavras-chave: vitamina; deficiência de vitamina d; obesidade; cirurgia bariátrica; doença hepática gordurosa não alcoólica.

ABSTRACT

Vitamin D is associated with several processes, such as immunomodulation, which modulates injury, tissue remodeling, fibrogenesis and chronic inflammation, and may prevent the progression of chronic fatty liver disease. Evaluate associations between vitamin D insufficiency/deficiency and non-alcoholic fatty liver disease, clinical characteristics and biochemical findings in obese candidates for bariatric surgery. A retrospective study was developed in the general surgery ward of the hospital affiliated with the Federal University of Pernambuco and at a private bariatric surgery service in the city of Recife, Brazil, in the preoperative period of bariatric surgery performed with vertical sleeve gastrectomy. Data were collected on sex, age, weight, height, body mass index, comorbidities, biochemical findings, alcohol consumption, use of a multivitamin, serum vitamin D levels and abdominal ultrasound findings. 25OHD lower than 30 ng/mL was considered indicative of insufficiency/deficiency. Statistical analysis was performed using the SPSS 13.0, with the significance level set at 5% ($p \leq 0.05$). One hundred sixty-four patients were evaluated. Mean age was 39.9 ± 10.2 years. Women and individuals with grade II obesity (39.55 ± 3.35 kg/m²) predominated (79.9% and 64.6%, respectively); 64.8% had comorbidities, the most frequent of which were hypertension and diabetes (39% and 15.9%, respectively); 36% drank socially; 59% had hypercholesterolemia; 76.2% had some degree of liver damage; and 82% had vitamin D insufficiency/deficiency. A negative correlation was found between vitamin D and the lipid profile (total cholesterol, VLDL cholesterol and triglycerides). No association was found between vitamin D and the body mass index. Alcohol intake, even "social drinking", was a determinant factor of vitamin D insufficiency. No association was found between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. The prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency was high in the preoperative period of bariatric surgery. However, it was not possible to establish a causal relationship between this deficiency and non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: vitamin d; vitamin d deficiency; obesity; bariatric surgery; non-alcoholic fatty liver disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Vias de síntese da vitamina D.....	21
Figura 2-	Fatores de risco estabelecidos e suspeitos para doença hepática gordurosa não alcoólica. NAFLD: doença hepática gordurosa não alcoólica.....	32
Quadro 1-	Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial de Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes.....	36
Quadro 2-	Classificação do grau de esteatose hepática.....	37
Figura 3-	Mediana de vitamina D segundo os graus de esteatose hepática dos obesos candidatos a sleeve gástrico.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Descrição dos pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica quanto ao perfil clínico e consumo social de bebida alcoólica no período de 2014-2018, Recife-PE.....	40
Tabela 2-	Descrição dos pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica quanto às variáveis bioquímicas no período de 2014-2018, Recife-PE.....	41
Tabela 3-	Correlação entre níveis séricos de vitamina D, glicemia de jejum e perfil lipídico em pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica no período de 2014-2018, Recife-PE.....	42
Tabela 4-	Associação entre o status de vitamina D e estilo de vida, IMC e perfil lipídico dos pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica no período de 2014-2018, Recife-PE.....	43
Tabela 5-	Razões de prevalência brutas e ajustadas da deficiência de vitamina D segundo variáveis explanatórias dos pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica.....	45

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

%PEP	Percentual de Perda de Excesso de Peso
1,25(OH) ₂ D	1- α , 25-diidroxi-vitamina D
25(OH)D	25 hidroxivitamina D
7-DHC	7-deidrocolesterol
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
ANOVA	Análise de Variância
ASMBS	Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica
BGYR	Bypass Gástrico em Y-de-Roux
CB	Cirurgia Bariátrica
CT	Colesterol Total
CYP27B1	25-Hydroxyvitamin D3 1-Alpha-Hydroxylase
CYP2R1	Cytochrome P450 family2subfamily R member 1
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DGYR	Derivação Gástrica em Y de Roux
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	Diabetes Mellitus
EHNA	Esteatohepatite não alcoólica

GJ	Glicemia de Jejum
GTT	Gama glutamiltransferase
GV	Gastrectomia Vertical
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade (HightDensityLipoprotein)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade (LowDensityLipoprotein)
MAFLD	Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica
MCP-1	Proteína Químioatraente de Monócito 1
NFkB	Fator de Transcrição Nuclear
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C-reativa
PCR-us	Proteína C reativa de alta sensibilidade
PNPLA3	Domínio de Fosfolipase semelhante à Patatina contendo 3
PP	Perda de Peso
PTH	Paratorhormônio
RE	Retículo endoplasmático
SBCBM	Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

SM	Síndrome Metabólica
SPSS	StatisticalPackage for the Social Sciences
TG	Triglicérides
TH1	Resposta Pró-inflamatória T-helper-1
TH2	Regulação positiva das citocinas T-helper-2
TM6SF2	Membro da superfamília 6transmembrana 6
TREGS	Indução de células T reguladoras
UVB	Ultravioleta B
VDR	Receptor de Vitamina D
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VeryLowDensityLipoprotein)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA.....	16
1.2	JUSTIFICATIVA.....	18
1.3	HIPÓTESE.....	18
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	OBJETIVO GERAL.....	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
3.1	VITAMINA D.....	20
3.2	DEFICIÊNCIA.....	23
3.3	OBESIDADE X TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	26
3.4	VITAMINA D X OBESIDADE.....	28
3.5	VITAMINA D X DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA.....	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1	DESENHO E LOCAL DO ESTUDO.....	35
4.2	AMOSTRA.....	35
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	35
4.3.1	Critérios de Inclusão.....	35
4.3.2	Critérios de Exclusão.....	35
4.4	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	36
4.5	PROCEDIMENTOS TÉCNICOS.....	36
5	ANÁLISE ESTATÍSTICAS.....	38
6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	39
7	RESULTADOS.....	40
8	DISCUSSÃO.....	46
9	CONCLUSÕES.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICE A - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS (TCUD).....	64
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	65

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A vitamina D é um hormônio pleiotrópico com funções que vão além da regulação da homeostase do cálcio e da mineralização óssea, nas últimas décadas evidências experimentais provaram definitivamente o envolvimento da vitamina D na mediação de uma série de processos imunoinflamatórios e metabólicos (CHAROENNGAM N.; HOLICK M.F., 2020).

A vitamina D vem sendo amplamente estudada atualmente, a prevalência de hipovitaminose D aumentou nos países desenvolvidos nos últimos anos, em associação com mudanças no estilo de vida como a baixa exposição solar, baixa ingestão dietética de alimentos enriquecidos com vitamina D e um aumento de hábitos pouco saudáveis. A deficiência de vitamina D tem sido implicada em várias doenças, incluindo a síndrome metabólica (SM), que é clinicamente definida por um conjunto de distúrbios metabólicos e vasculares (RODRÍGUEZ L. M., et al., 2021; PEREIRA-SANTOS M. et al, 2015).

No passado, a vitamina D estava quase exclusivamente associada à saúde óssea. No entanto, inúmeras outras funções surgiram gradualmente, e a deficiência dessa vitamina foi associada a um maior risco de certas doenças autoimunes, inflamatórias e metabólicas (MONTES R, L. et al., 2019). A hipovitaminose D representa um fenômeno cada vez mais difundido em várias populações, sendo uma característica bem frequente e conhecida de pessoas com obesidade. A associação entre deficiência de Vitamina D e obesidade, bem como doenças relacionadas à obesidade foi confirmada por vários estudos, mas a presença de uma relação causal ainda não está clara. Existem muitas explicações sobre a relação inversa entre aumento da adiposidade, particularmente obesidade abdominal, e baixas concentrações plasmáticas de Vitamina D, mas até agora nenhuma dessas hipóteses pode elucidar completamente essa relação (VRANIC L.; MIKOLASEVIC I. C. E.S., 2019; MIGLIACCIO S. et al., 2019).

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma doença crônica que se refere ao acúmulo de excesso de gordura no fígado devido a outras causas que não seja o uso de álcool e tem associação com excesso de peso e obesidade (MING M.A et al., 2019). A resistência à insulina (RI), o estresse

oxidativo e a inflamação são as principais contribuições para o desenvolvimento da DHGNA (HERBERT TILG ;ALEXANDER R MOSCHEN, 2008).

A DHGNA é a primeira causa de doença hepática crônica em todo o mundo, varia de esteatose simples a esteatohepatite e, potencialmente, cirrose e hepatocarcinoma. É considerado um problema comum em todo o mundo e sua evolução e consequências afetam maciçamente os sistemas econômicos e de saúde dos países ocidentais e é reconhecida como a principal causa de cirrose criptogênica, no entanto, a identificação de uma terapia eficaz para DHGNA ainda é um grande desafio (BARCHETTA L.; CIMINI F.A; CAVALLO M.V, 2020; BARCHETTA L.; CIMINI F.A; CAVALLO M.V, 2017).

A hipovitaminose D está associada a riscos aumentados de resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e DHGNA. Segundo PoSing Leung, (2019), achados anteriores mostraram que o calcitriol, um metabólito ativo da vitamina D, reduz o acúmulo de triglicerídeos hepáticos e a produção de glicose em camundongos diabéticos e células HepG2 de células hepatocelulares humanas em condições resistentes à insulina.

Alguns dados experimentais mostraram as propriedades antifibróticas, antiinflamatórias e sensibilizadoras da insulina exercidas pela vitamina D nas células hepáticas (BARCHETTA L.; CIMINI F.A; CAVALLO M.V, 2017). Um estudo anterior, que avaliou a relação dos níveis de vitamina D com a DHGNA, através de biópsia, confirmou que os indivíduos com DHGNA comprovada por biópsia têm concentrações séricas de 25 (OH) D mais baixas em relação aos indivíduos controle (TARGHER G. et al., 2007).

No estudo de Minget al. (2019) foi explorado o mecanismo envolvido da vitamina D ativa regulando a progressão da DHGNA por meio da inibição da senescência celular, fornecendo assim uma abordagem potencial para o tratamento nutricional adicional da DHGNA. Também foi descoberto que a forma ativa $1-\alpha, 25$ -diidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) aumentou a concentração de 25 hidroxivitamina D (25OHD) e receptor de vitamina D (VDR) no fígado de ratos DHGNA, e amenizou a fibrose hepática. As evidências desse estudo demonstraram que a Vitamina D ativa poderia aliviar o desenvolvimento de DHGNA através do bloqueio da via de

sinalização p53-p21, o que forneceu uma nova visão terapêutica nutricional para DHGNA.

Nesse contexto, pouco se sabe da relação da hipovitaminose D com a doença hepática gordurosa não alcoólica, então avaliar essa relação é importante não somente para entender a consequência sobre o metabolismo, mas também como uma opção de tratamento preventivo a fim de evitar prejuízos à saúde e qualidade de vidas dos pacientes.

1.2 JUSTIFICATIVA

A deficiência de vitamina D é um distúrbio pandêmico que afeta mais de 1 bilhão de indivíduos em todo o mundo e apresenta um amplo espectro de implicações em distúrbios cardiovasculares e inflamatórios (M VERDOIA, G DE LUCA, 2020). É essencial em funções relacionadas ao metabolismo ósseo, porém parece estar interligada na fisiopatogênese de diversas doenças. É conhecida por estar intimamente associada ao aumento da resistência à insulina, dislipidemias e, portanto, está correlacionada com o risco de doenças metabólicas, como DM2 e DHGNA. Diante disso, torna-se oportuno novos estudos que avaliem e apresentem os mecanismos de forma detalhada das repercussões da vitamina D em pacientes com diagnóstico da DHGNA.

1.3 HIPÓTESE

- A hipovitaminose D está associada à presença de doença hepática gordurosa não alcoólica e sua gravidade em obesos?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação entre a hipovitaminose D com a DHGNA em candidatos à Cirurgia Bariátrica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a correlação dos níveis séricos de Vitamina D com os níveis de glicemia de jejum e lipídeos séricos;
- Avaliar a associação do status de vitamina D com as variáveis clínicas, IMC, bioquímicas e consumo social de bebida alcoólica;
- Averiguar os fatores envolvidos para a insuficiência de vitamina D na amostra.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 VITAMINA D

A vitamina D é um pró-hormônio lipossolúvel que desempenha um papel essencial no metabolismo mineral ósseo, estando envolvida no metabolismo do cálcio e do fósforo e na homeostase esquelética, atuando principalmente pela ligação ao VDR, cuja distribuição envolve quase todos os tecidos e células humanas. As formas da vitamina D disponíveis na natureza são o ergocalciferol (vitamina D2) e o colecalciferol (vitamina D3)(COMINETTI C;COZZOLINO S.M.F., et al, 2012).

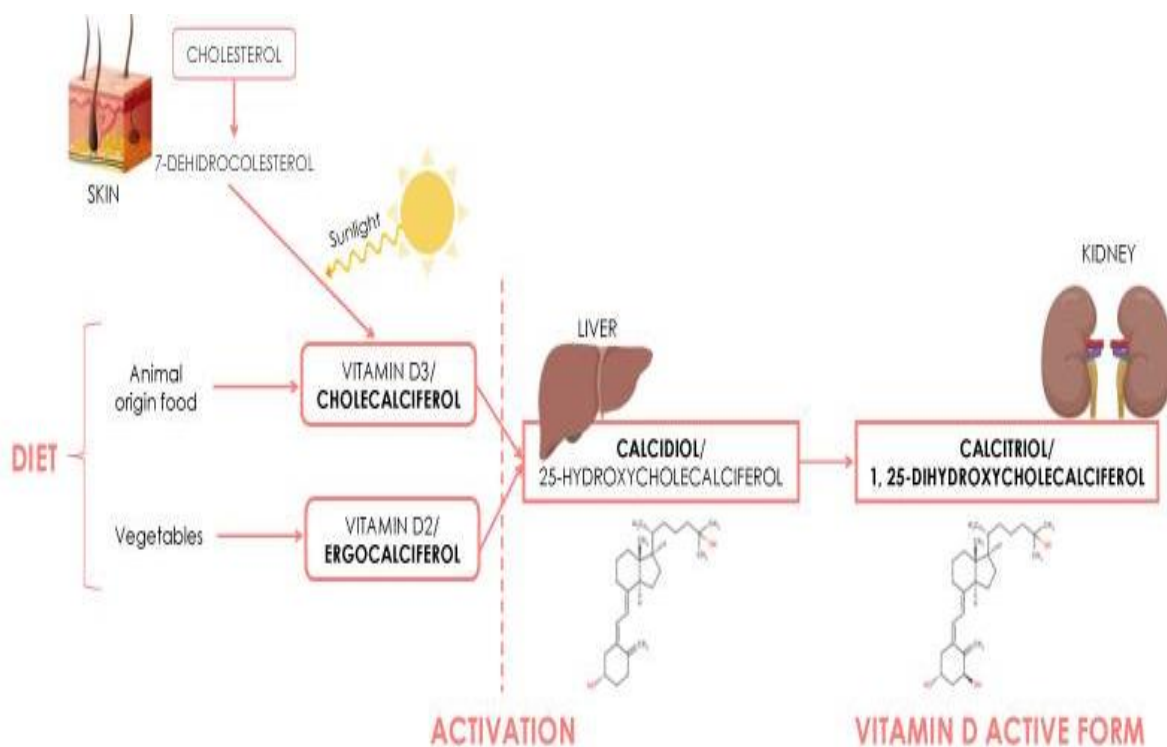
Em humanos, vitamina D 3 (colecalciferol)é produzido principalmente na pele a partir da exposição do precursor 7-desidrocolesterol a radiação ultravioleta tipo B(comprimento de onda de 290 a 315 mn) da luz solar que penetra na epiderme e produz fragmentação fotoquímica para originar o pré-colecalciferol, convertendo esse intermediário em Vitamina D3 (colecalciferol). Nas plantas e fungos, a vitamina D2 (ergocalciferol) é sintetizadapora ação da radiação ultravioleta sobre o ergosterol.A vitamina D2 é de origem vegetal, com fins comerciais, e é obtida apartir da irradiação do ergosterol presente em cogumelos. Já a vitamina D3, é obtida a partir de fontes alimentares de origem animal ou através da síntese cutânea endógena, que é a principal fonte dessa vitamina (SBEM, 2014).

Ambos, vitaminas D 3 e D2 são obtidas a partir da dieta, principalmente a partir deo consumo de peixes gordurosos, óleo de fígado de bacalhau, gema de ovo,cogumelos selvagens e produtos fortificados (leite, cereais,etc.), embora em comparação com a produção cutânea,a dieta é uma fonte muito menos importante de vitamina Dpara o corpo(SBEM, 2014; RAPOSO L., et al, 2017; COMINETTI C;COZZOLINO S.M.F., et al, 2012).

A vitamina D cumpre sua função esquelética agindo diretamente em três órgãos-alvo: intestino, estimulando a absorção dietética de cálcio e fósforo de maneira independente do paratormônio (PTH); rins, onde o calcitriol com PTH aumenta a reabsorção de cálcio no túbulo distal renal; osso, onde tanto o calcitriol quanto o PTH estimulam os osteoblastos a mobilizar os estoques de cálcio esquelético(MIGLIACCIO, S. et al, 2019).Independentemente da fonte, a vitamina D requer duas hidroxilações no organismo para se tornar biologicamente ativa, a

primeira no fígado e a segunda no rim, resultando na forma conhecida como 1,25 (OH)₂ vitamina D ou calcitriol (figura 1)(RAPOSO L., ET AL, 2017; VALERO-ZANUY M., HAWKINS-CARRANZA F., 2007).

Figura 1: Vias de síntese da vitamina D.



Fonte: Rodríguez(2021, p.13).

O metabolismo da vitamina D envolve uma rede complexa de processos metabólicos com mais de 50 metabólitos estruturalmente semelhantes. As principais vias metabólicas são baseadas em duas fontes de vitamina D: o colecalciferol (vitamina D3) produzido no tecido cutâneo de animais e o ergocalciferol (vitamina D2) sintetizado em plantas. Ambas as formas sofrem a primeira hidroxilação na posição 25 para criar calcidiol (25 (OH) D), que ocorre predominantemente no fígado (MACOVÁ L.; BICI KOVÁ E.M., 2021). A vitamina D3 ou D2 inicialmente metabolizada no fígado é convertida em 25-hidroxivitamina (OH) D por 25-hidroxilase (CYP2R1) enzimática.

A segunda hidroxilação ocorre pela ação da vitamina D 1 α -hidroxilase (CYP27B1) na posição 1 para produzir calcitriol (1 α , 25 (OH) 2D), que ocorre predominantemente no rim. No entanto, outros tecidos, incluindo a placenta, células imunes, enterócitos, células da próstata e células pancreáticas, são conhecidos por expressar CYP27B1 e, portanto, estar envolvidos na produção local de calcitriol. O calcitriol é a única forma de vitamina D comumente reconhecida como biologicamente ativa, embora seja muito provável que outros metabólitos também tenham efeitos calcêmicos ou não calcêmicos. No entanto, o calcitriol plasmático atinge apenas concentrações de picogramas / mililitros, e sua meia-vida biológica é calculada apenas em horas, o que reflete a atividade da 1 α -hidroxilase no rim. O metabólito ativo da vitamina D pode promover os ossos reabsorção, estimula a absorção intestinal de cálcio e fósforo e inibem a excreção urinária desses íons. 24,25 (OH) 2 D é o produto principal do catabolismo de 25 (OH) D, e sua concentração correlaciona-se fortemente com a concentração de 25 (OH) D. (MACOVÁ L.; BICI KOVÁ E.M., 2021; MOREIRA C.A., et al, 2020; PAZIRANDEH S., BURNS D.L., 2019).

O status da vitamina D é geralmente avaliado por dosagens de 25-hidroxivitamina D sérica (25OHD), porque isso reflete o acesso à síntese exógena (alimento) e endógena (pele) da vitamina D original. De fato, a maior parte do suprimento de vitamina D é rapidamente eliminada do soro e é metabolizado em 25OHD, com uma eficácia de conversão estimada de cerca de 25% a 33%, com base na comparação entre o status de vitamina D após a ingestão oral da vitamina original D ou 25OHD. O estado hormonal da vitamina D é refletido nas concentrações séricas de 1,25(OH) 2 D como a conversão renal de 25OHD em 1,25 (OH) 2 D e é fortemente controlada por vários hormônios. O estado parácrino / autócrino da vitamina D, a conversão local de 25OHD em 1,25 (OH) 2 D em vários tecidos por expressão local de CYP27B1, mas até agora não pode ser avaliado facilmente (HERRMANN M., et al, 2017).

Atualmente, A 25-hidroxivitamina D (OH) D é o principal metabólito da vitamina D, e sua medição é considerada o melhor indicador da reserva de vitamina D no corpo, por isso é considerada mais clinicamente relevante para monitorar o suprimento de vitamina D em pacientes. O calcidiol ocorre no plasma em concentrações milhares de vezes maiores do que as do calcitriol tem meia-vida

biológica de dezenas de dias e geralmente reflete melhor a saturação da vitamina D em um organismo, mostra pouca flutuação, refletindo a combinação da ingestão alimentar e produção cutânea de vitamina D (MACOVÁ L.; BICIKOVÁ E.M., 2021; MOREIRA C.A., et al, 2020; PAZIRANDEH S., BURNS D.L., 2019).

As ações mais conhecidas e estudadas da vitamina D estão relacionadas ao metabolismo ósseo, onde seu papel é crucial. Entretanto, inúmeras outras funções surgiram gradualmente, e a deficiência dessa vitamina foi associada a um maior risco de certas doenças autoimunes. Essas ações extraesqueléticas são possibilitadas pela presença de receptores de vitamina D e enzimas de hidroxilação nas células de diferentes tecidos humanos e por diferenças na produção de vitamina D dependendo do tecido em que ela é expressa (RODRÍGUEZ L.M., et al, 2021).

Dentro da célula, a vitamina D se liga aos receptores nucleares de vitamina D. O VDR pertence à superfamília dos receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteroides, ácido retinóico, hormônio tireoidiano e vitamina D. Após a ligação da 1,25 (OH)₂D com o VDR, este interage com o receptor do ácido retinóico, formando um complexo heterodímero (RXR –VDR) que, por sua vez, se liga a sequências específicas do DNA, conhecidas como elemento responsivo à vitamina D (VDRE). Os principais órgãos-alvos para a 1,25 (OH)₂D são intestino, ossos, glândulas paratiroides e o rim. No entanto, a presença de seus receptores foi demonstrada em vários outros tecidos (SBEM, 2014).

3.2 DEFICIÊNCIA

Especialistas de todo o mundo estão de acordo que a deficiência de vitamina D é um problema de saúde global, mesmo em áreas com exposição solar adequada durante todo o ano (MACOVÁ L.; BICIKOVÁ E.M., 2021). A prevalência de hipovitaminose D aumentou nos últimos anos, em associação com mudanças no estilo de vida como pouca exposição solar e um aumento de hábitos pouco saudáveis (RODRÍGUEZ L.M., et al, 2021).

Lips e colegas, (2019) avaliaram recentemente os níveis médios de vitamina D em populações de aproximadamente 40 países e mostraram que a deficiência de vitamina D (25-hidroxivitamina D (25 (OH) D sérica) <50 nmol / L ou 20 ng / mL) é

comum na Europa e no Oriente Médio. Ocorre em <20% da população no norte da Europa, em 30-60% no oeste, sul e leste da Europa e até 80% nos países do Oriente Médio. A deficiência grave (25 (OH) D sérico <30 nmol / L ou 12 ng / mL) é encontrada em > 10% dos Europeus.

A deficiência em vitamina D pode ser observada em indivíduos que tenham pouca exposição ao sol naqueles que tenham problemas no metabolismo lipídico. A deficiência grave em adultos promove osteomalácia, condição caracterizada pela falha na mineralização da matriz orgânica dos ossos, resultando em ossos fracos e sensíveis à pressão, fraqueza nos músculos proximais e frequência aumentada de fraturas. No entanto, Existem evidências de que a deficiência em vitamina D não seja apenas associada a problemas ósseos, mas também a um risco elevado de desenvolvimento de diversos tipos de câncer, de diabetes mellitus, de esclerose múltipla e de hipertensão arterial (COMINETTI C; COZZOLINO S.M.F., et al, 2012).

Há o consenso de que a 25 (OH) (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para avaliação do status de vitamina D, classificando os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes em vitamina D. Entretanto, não há um consenso quanto ao valor de corte para definição de “suficiência em vitamina D” (SBEM, 2014).

Desde então, um intenso debate desenvolveu-se em torno do estabelecimento de valores de referência para 25(OH)D, e novas diretrizes surgiram propondo níveis entre 20-30ng/ml. Com base na revisão da literatura analisando o impacto dos valores de 25(OH)D nos resultados clínicos em situações específicas realizada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM) e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) é recomendado valores de 25(OH)D estratificados de acordo com a idade e características clínicas individuais: Deficiência: <20 ng / mL; Adequado para a população em geral <65 anos: entre 20-60 ng / mL; Ideal/indivíduo vulnerável: 30-60 ng / mL e Risco de intoxicação: > 100 ng / mL. Sendo considerados como pessoas em condições vulneráveis: idosos, pós-cirurgia bariátrica, mulheres grávidas, indivíduos que usam drogas que interfere com o metabolismo da vitamina D, e pacientes com osteoporose, secundária hiperparatireoidismo, osteomalacia, diabetes mellitus tipo 1, câncer, doença renal crônica ou má absorção (MOREIRA C.A., et al, 2020).

O estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina D também pode ser obtido por meio dos parâmetros séricos: Cálcio total e Cálcio ionizado; fosfato inorgânico; enzima fosfatase alcalina; 25(OH)D; 1,25(OH)₂D e PTH. Indivíduos com deficiência em vitamina D geralmente têm baixos níveis séricos de fosfato e concentrações elevadas da enzima fosfatase alcalina e do PTH também no soro. O Ca sérico pode estar baixo ou normal. Os valores sugeridos por Sauberlich como guias são: concentração de 25(OH)D no soro: Aceitável/desejável > 30 nmol/L; Baixa < 25 nmol/L. Deficiente < 12 nmol/L; e concentração de 1,25(OH)₂D no soro: Aceitável/desejável 48 a 100 pmol/L. Toxicidade de vitamina D 3 concentração de 25(OH)D no soro > 200 nmol/L. Entretanto, um aumento nas concentrações séricas de 25(OH)D está sendo recomendado. Acredita-se que níveis entre 75 a 80 nmol/L, aliados a uma maior ingestão alimentar, estão associados à redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis, entre elas a osteoporose, as doenças cardiovasculares, o diabetes e alguns tipos de câncer (COMINETTI C; COZZOLINO S.M.F., 2012). Paralelo a isso, a maioria dos especialistas define a insuficiência de vitamina D como um nível de 25(OH)D abaixo de 75 nmol / L (30 ng / mL) e a deficiência como níveis abaixo de 50 nmol / L (20 ng / mL) (HOLICK et al., 2011).

Os efeitos pleiotrópicos da vitamina D indicam uma relação entre sua deficiência e inúmeras doenças crônicas, como DM, doenças cardiovasculares, autoimunes e infecciosas, vários tipos de câncer e doenças crônicas do fígado. No caso das doenças crônicas do fígado, a vitamina D parece modular o sistema imune inato e adaptativo, o que explica a associação. A vitamina D tem inúmeras propriedades que modulam a fibrogênese, inflamação crônica, sugerindo que a vitamina D pode ser um alvo para prevenir a progressão da DHGNA. Na verdade, estudos clínicos sugerem que esses parâmetros podem melhorar com a suplementação de vitamina D; no entanto, estudos prospectivos, randomizados e controlados por placebo são necessários para estabelecer conclusões firmes (IRUZUBIETA P., et al, 2014). Outro papel importante da vitamina D é que tem ganhado destaque é sua influência no sistema imunológico que desempenha um papel regulador por meio da supressão das respostas imunes adaptativas em células epiteliais respiratórias durante infecções virais (AZRIELANT S.; SHOENFELD Y, 2017).

3.3 OBESIDADE x TRATAMENTO CIRÚRGICO

A obesidade é definida como um excesso de gordura corporal e representa um importante problema de saúde em todo o mundo. O conteúdo de gordura corporal pode ser estimado pelo índice de massa corpórea (IMC), sendo calculado tomando o peso de uma pessoa, em quilogramas, dividido pela altura, em metros ao quadrado, ou $IMC = \text{peso (em kg)} / \text{altura}^2$. Essa medida com base no índice de massa corporal (IMC) representa uma ferramenta clínica e indicador antropométrico mais comumente utilizado, justamente pela sua simplicidade e boa correlação entre a gordura corporal e os riscos de morbimortalidade. Do ponto de vista clínico, um IMC de 25–29 kg / m² é denominado excesso de peso; o IMC mais alto (30 kg / m²) é denominado obesidade (GRUNDY S.M.J., 2004; CONNOR B. WEIR; ARIF JAN, 2021; CUPPARI L., 2009).

A obesidade apresenta etiologia complexa e multifatorial envolvendo diversos elementos em sua origem, tais como, ambientais, biológicos, genéticos, hormonais e psicossociais. Além do mais, diversos fatores de risco associado ao seu surgimento ou agravamento, dentre eles, a idade avançada, o sexo feminino, o histórico familiar de obesidade, o sedentarismo, hábitos alimentares pouco saudáveis e a gravidez. Tendo como uma das principais causas o desequilíbrio energético entre calorias consumidas e gastas devido ao estilo de vida atual onde as novas formas de trabalho são sedentárias, avanços tecnológicos, redução de atividade física (AF) e ingestão elevada de alimentos não saudáveis sendo os principais fatores que levam à prevalência global da obesidade (ABESO, 2016; HARVARD T.H CHAN, 2017).

A Organização Mundial da Saúde estimou que em 2016 mais de 650 milhões de adultos (13% da população mundial) seriam obesos e 1,9 bilhões (39% da população mundial) estariam com sobrepeso (WHO, 2020). No Brasil segundo dados da Pesquisa de Vigilância de Fator de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, Vigitel (2020), mostraram que nos últimos 13 anos, houve um aumento considerável, a prevalência da obesidade passou de 11,8% em 2006 para 20,7% em 2019, atingindo dois em cada dez brasileiros e representando um crescimento de 72% nesse período (VIGITEL, 2020).

O tratamento da obesidade é complexo e envolve o acesso a serviços especializados de atenção secundária e terciária que permitem que os pacientes

sejam assistidos por uma equipe multidisciplinar para auxiliar na perda e manutenção de peso. Modificações no estilo de vida, como dietas com déficit calórico e aumento da atividade física, são à base das terapias não cirúrgicas. (DONKIN I, et al., 2016). Entretanto, esses têm sido pouco efetivos em obesos graves e não se mostram sustentáveis em longo prazo. É consenso que a cirurgia bariátrica (CB) tem se mostrado como o método mais efetivo para o tratamento e a profilaxia das complicações causadas pela obesidade mórbida, sendo indicado quando o tratamento conservador é ineficaz (ACQUAFRESCA P.A. et al., 2015; PUZZIFERRI, N. et al., 2014).

Pacientes com IMC igual ou superior a 45 kg/m² apresentam uma diminuição da expectativa de vida e um aumento da mortalidade por causa cardiovascular, que pode chegar a 190%. A cirurgia bariátrica é um recurso consistente nos casos de obesidade grave com falha documentada de tratamento clínico, proporcionando aos pacientes uma redução nos índices de mortalidade e melhora de comorbidades clínicas. (ABESO, 2016).

A cirurgia bariátrica (CB) é altamente eficaz e durável na perda de peso. Em uma meta-análise de 621 estudos, abrangendo 135.246 pacientes e quatro procedimentos distintos, a perda de peso total média foi de 38,5 kg e o percentual de perda de excesso de peso corporal média (% PEP) foi de 55,9% (BUCHWALD H. et al, 2009).

As indicações formais para operações bariátricas são: idade de 18 a 65 anos, IMC maior a 40 kg/m² ou 35 kg/m² com uma ou mais comorbidades graves relacionadas com a obesidade (nas quais a perda de peso induzida em que cirurgicamente é capaz de melhorar a condição) e documentação de que os pacientes não conseguiram perder peso ou manter a perda de peso apesar de cuidados médicos apropriados realizados regularmente há pelo menos dois anos (dietoterapia, psicoterapia, tratamento farmacológico e atividade física). Com mais de 65 anos, uma avaliação específica, considerando o risco cirúrgico e anestésico, a presença de comorbidades a expectativa de vida, os benefícios da perda de peso e as limitações da idade, como por exemplo, dismotilidade esofágica, sarcopenia, risco de queda, e osteoporose (ABESO, 2016). Ressaltando que, Adolescentes com 16 anos completos e menores de 18 anos poderão ser operados respeitados as

condições acima, além das exigências legais, de ter a concordância dos pais ou responsáveis legais, a presença de pediatra na equipe multiprofissional, a consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos e outras precauções especiais, com o risco-benefício devendo ser muito bem analisado (RESOLUÇÃO CFM Nº 2.131/2015).

As Cirurgias bariátricas aceitas segundo a resolução de 2015 do Conselho Federal de Medicina (CFM, 2015) no Brasil são as seguintes modalidades consideradas não experimentais (além do balão intragástrico, que não é considerado um procedimento cirúrgico): derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), gastrectomia vertical, banda gástrica ajustável, duodenal switch e cirurgia de Scoppinaro.

A derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) ainda é o procedimento mais realizado mundialmente devido sua segurança e eficácia, é considerado o procedimento padrão ouro. Como efeito principal, leva à saciedade mais precoce, por unir a técnica restritiva e redução da absorção pelo intestino delgado proximal favorecendo ao emagrecimento (RAMOS A.C., et al, 2014; ABESO, 2016; ACQUAFRESCA et al., 2015)

A gastrectomia laparoscópica ou gastrectomia vertical (GV) é um procedimento restritivo que reduz o tamanho do reservatório gástrico para 60-100 mL, mas a remoção do fundo gástrico reduz os níveis endógenos de grelina. Está em ascensão o número de procedimentos com esta técnica. A GV apresenta baixa morbimortalidade como vantagem sobre outros procedimentos. Dessa forma, se apresenta como uma técnica crescente em popularidade (ABESO, 2016).

A CB Além de permitir que os pacientes alcancem uma perda substancial de peso proporciona uma infinidade de benefícios para a saúde. A redução de peso esta associada a uma melhora favorável no perfil metabólico e de risco cardiovascular, estrutura cardíaca e funções (WALEED A., et AL, 2020).

3.4 VITAMINA D X OBESIDADE

A hipovitaminose D é uma característica comum bem conhecida de pessoas com obesidade, sugerindo que o tecido adiposo pode desempenhar um papel nos baixos níveis séricos de vitamina D. No entanto, uma relação causal entre obesidade

e baixos níveis de 25 (OH) D circulante ainda não foi completamente esclarecida. Fatores comportamentais têm sido propostos, como exposição reduzida à luz solar e baixa ingestão de alimentos enriquecidos com vitamina D em pessoas com obesidade (MIGLIACCIO, S. et al, 2019).

Foi proposto que a vitamina D, sendo solúvel em gordura, poderia ser sequestrada em depósitos de gordura corporal, levando a uma menor biodisponibilidade no estado obeso, uma hipótese que foi confirmada em humanos e modelos animais recebendo altas doses de vitamina oral D. Uma segunda hipótese considera a 25(OH)D sérica baixa como resultado da diluição volumétrica de vitamina D nas grandes reservas adiposas, como recentemente confirmado em uma pequena população de mulheres com obesidade e aquelas com peso corporal normal (MIGLIACCIO, S. et al. 2019).

Na verdade, parece que a vitamina D pode exercer um efeito anti-obesidade ao inibir a adipogênese durante a diferenciação precoce dos adipócitos e independentemente do PTH, Ao mesmo tempo, o hiperparatireoidismo secundário induzido por um baixo teor de vitamina D pode causar o transbordamento de cálcio para os adipócitos, aumentando a lipogênese e a expressão do ácido graxo sintase (uma enzima regulatória chave no armazenamento de lipídios) e reduzindo a lipólise (ZEMEL, M.B., 2002). O tecido adiposo expressa VDR e 1α -hidroxilase localmente converte 25 (OH) colecalciferol em calcitriol, e é, portanto, um alvo direto da vitamina D e um sítio de síntese local de calcitriol, além disso, é interessante notar que a 1α -hidroxilase do tecido adiposo não é regulada pelo cálcio dietético, colecalciferol e outros fatores diferentes (isto é, PTH, calcitonina) em contraste com a 1α -hidroxilase renal (ABBAS, M. A.; 2017)

Os possíveis mecanismos foram sugeridos para explicar a deficiência da vitamina D em pessoas com aumento da massa de tecido adiposo como: menor ingestão alimentar; comportamento alterado que reduz a síntese cutânea, capacidade sintética reduzida, absorção intestinal reduzida, metabolismo alterado e sequestro no tecido adiposo (VANLINT S., 2013).

Com base em evidências uma associação interessante entre hipovitaminose D e obesidade foi demonstrada de que essas pessoas com obesidade apresentavam concentrações séricas de PTH mais elevadas, em comparação com

peessoas com peso saudável, e considerando que os níveis de PTH estão inversamente associados aos níveis de vitamina D. González-Molero e colaboradores levantaram a hipótese de que valores mais baixos de 25- (OH) D em pessoas com obesidade poderiam ser um preditor independente de obesidade, em vez de ser secundário a esta condição. De fato, considerando que o baixo nível de vitamina D é capaz de induzir hiperparatireoidismo secundário, o consequente aumento do cálcio intracelular nos adipócitos poderia ser responsável pelo aumento da expressão da ácido graxo sintase, uma enzima regulatória chave na deposição de lipídios, e a diminuição da lipólise (GONZÁLEZ-MOLERO I., et al, 2013; VANLINT S., et al, 2013).

Muitas explicações para essa associação foram propostas, como metabolismo alterado da vitamina D, fatores comportamentais que levam à redução da exposição à luz solar ou ingestão reduzida de alimentos enriquecidos com vitamina D na obesidade, mas a diferença em 25 (OH) D entre pessoas com ou sem a obesidade é mais provavelmente explicada pelo aumento da massa adiposa que poderia atuar como um local de armazenamento para hormônios altamente lipofílicos, como a vitamina D. Deste modo, o tamanho do corpo deve ser levado em consideração ao prescrever suplementação de vitamina D, já que pessoas com obesidade podem precisar de mais dosagens(MIGLIACCIO, S. et al. 2019).

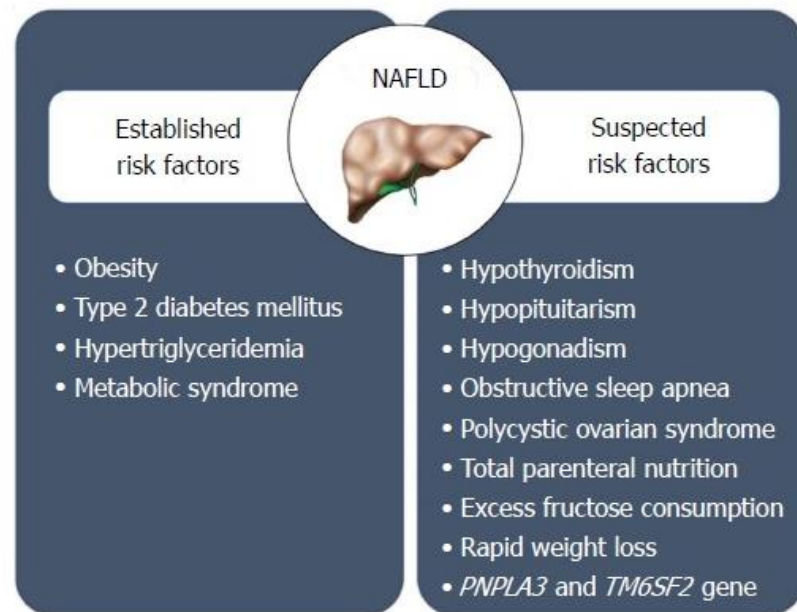
3.5 VITAMINA D X DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA

A DHGNA é definida por esteatosemacrovesicular em $\geq 5\%$ dos hepatócitos, na ausência de uma causa secundária, como álcool ou drogas. É determinada por um índice de gordura do fígado em exames de imagem ou histologia, na ausência de outras causas tais como consumo excessivo de álcool ($>20-30\text{g}/\text{dia}$ ou por semana: 21 unidades de bebidas para homens e 14 unidades para mulheres, cada unidade equivalendo a 10g de álcool), medicamentos virais, esteatogênicos ou outros distúrbios hereditários monogênicos. Abrange um espectro de doenças desde fígado gorduroso não alcoólico até esteatohepatite não alcoólica (EHNA), fibrose e cirrose. A DHGNA é agora uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo (EASL – EASD – EASO, 2016; MAURICE J.; MANOUSOU P., 2018).

Os mecanismos que levam à DHGNA não são totalmente esclarecidos até o momento, sendo proposto os mecanismos como: a resistência à insulina (RI) que parece ser fundamental na patogênese da DHGNA, a variante genética de PNPLA3 (domínio de fosfolipase semelhante à patatina contendo 3), uma enzima que codifica I148M (rs738409 C / G) e envolvida na hidrólise de triacilgliceróis em adipócitos, foi relatada como associada à DHGNA independente da síndrome metabólica. Da mesma forma, a variante genética do transportador lipídico localizado no RE (retículo endoplasmático) e compartimentos ER-Golgi, TM6SF2 (membro da superfamília 6transmembrana 6), que codifica E167K, causa perda de função da proteína e aumenta a função hepática de deposição de triglicerídeos (COBBINA E., AKHLAGHI F., 2017).

A síndrome metabólica é universalmente considerada o fator chave na patogênese da DHGNA, entretanto, a evolução da inflamação do fígado na DHGNA e a progressão de fígado gorduroso simples para esteatohepatite(EHNA) e fibrose hepática é mais complexo. A resistência à insulina (RI), o estresse oxidativo e a inflamação são as principais contribuições para o desenvolvimento da DHGNA. Sendo a principal causa de doença hepática crônica em todo o mundo.(SHENGJU WANG, M.D., et al, 2020; ELIADES M., SPYROU E., 2015). A estimativa mais precisa da prevalência global de DHGNA é de 24% -25% da população em todo mundo. No entanto, a prevalência real de DHGNA e as doenças associadas são desconhecidas, principalmente porque faltam testes diagnósticos confiáveis e aplicáveis. O aumento da prevalência de DHGNA/EHNA é em paralelo com a propagação da pandemia de obesidade, DM2 e SM, e DHGNA/EHNA deve ser a principal causa da progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) nos próximos 5 anos (ARAÚJO A.R., et al, 2018).

Figura 2: Fatores de risco estabelecidos e suspeitos para doença hepática gordurosa não alcoólica. NAFLD: doença hepática gordurosa não alcoólica.



Fonte: Perumpail (2017; p.13).

Recentemente, o uso terapêutico da vitamina D foi elevado desde que foi considerado como um agente crucial na imunorregulação e anti-fibrose. Estudos recentes abordam a importância da vitamina D na patogênese de doenças relacionadas ao fígado e a diminuição de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], uma forma de vitamina D, exibiu correlações com prognóstico desfavoráveis em pacientes com doença hepática alcoólica (MING M.A., et al, 2019).

Estudos propõem que baixos níveis de vitamina D podem contribuir para o desenvolvimento da resistência insulínica, síndrome metabólica e mais recentemente DHGNA, entretanto os mecanismos subjacentes à associação da vitamina D a DHGNA não estão totalmente compreendidos, estudos em animais têm mostrado que a vitamina D tem um papel importante na regulação do estresse oxidativo, na produção de citocinas pró-inflamatórias, apoptose de hepatócitos e até mesmo fibrose hepática (ELIADES M.; SPYROU E., 2015).

Dados epidemiológicos sugerem que baixos níveis séricos de 25 (OH) D estão associados à DHGNA, conforme diagnosticado por bioquímica, imagem ou

biópsia. Esses dados estão resumidos em uma meta-análise em que os indivíduos com DHGNA apresentaram 26% mais chances de serem deficientes em vitamina D em comparação com os controles (ELIADES M.; et al, 2013).

Como está amplamente associada à resistência à insulina e distúrbios relacionados, a DHGNA foi recentemente renomeada como Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MAFLD). A vitamina D é uma molécula com extensas propriedades antifibróticas, antiinflamatórias e de sensibilização à insulina, que foram comprovadas também nas células hepáticas e está envolvida nas vias imuno-metabólicas dentro do eixo intestino-tecido adiposo-fígado. O envolvimento potencial do eixo vitamina D / VDR na patogênese e progressão da MAFLD foi sugerido por estudos experimentais que ligam as vias mediadas pela vitamina D aos principais processos que levam à esteatose hepática, inflamação e fibrose. Na verdade, a vitamina D pode influenciar o desenvolvimento de MAFLD de maneira direta e indireta (BARCETTA L.; CIMINI F.A; CAVALLO M.V, 2020).

A vitamina D atua no controle da expressão de genes ligados a vários processos, incluindo imunomodulação, que pode ser altamente pertinente para doença hepática crônica e tem muitas propriedades que modulam a lesão, a remodelação do tecido, a fibrogênese e a inflamação crônica, o que pode prevenir a progressão da doença hepática crônica (ELIADES M.; SPYROU E., 2015). As ações que estão relacionadas com a Vitamina D são as imunomoduladoras que incluem a atenuação da interleucina-2, interferon- γ e interleucina-12, que conduzem a resposta pró-inflamatória T-helper-1 (Th1). A regulação positiva das citocinas T-helper-2 (Th2) antiinflamatórias e indução de células T reguladoras (Tregs). (SABERI B., et al, 2018).

A vitamina D tem uma série de papéis potenciais para alterar favoravelmente o curso da DHGNA, ao mesmo tempo em que melhora a secreção e a sensibilização dos tecidos à insulina. O adipócito é considerado um importante contribuinte para a patogênese da DHGNA. A hipovitaminose D promove as citocinas pró-inflamatórias dos adipócitos (adipocinas), que são elevadas em indivíduos com obesidade, síndrome metabólica e DHGNA, e parecem contribuir para a doença. Além disso, a vitamina D demonstrou regular positivamente a adiponectina, um hormônio derivado

dos adipócitos. A adiponectina melhora a sensibilidade à insulina e previne a aterogênese, que é diminuída em pessoas com obesidade, síndrome metabólica e DHGNA. A vitamina D demonstrou inibir a inflamação hepática e atenuar a fibrose hepática em modelos animais. Deste modo, a relação da deficiência de vitamina D com a patogênese da DHGNA merece uma análise cuidadosa. (SABERI B., et al , 2018; ADOLPHT.E., et , 2017).

Diante desses dados, evidencia-se a importância dos níveis da vitamina D em indivíduos obesos, com síndrome metabólica e portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica, contudo existem controvérsias sobre a influência dos níveis desta vitamina sobre os indivíduos portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica. Portanto, torna-se indispensável o desenvolvimento de mais estudos detalhados e aprofundados que avaliem os mecanismos de ação dessa associação.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas de Pernambuco (UFPE) e em um serviço privado de Cirurgiabariátrica de Recife/PE, o qual também realiza outros procedimentos cirúrgicos, sendo o mesmo cirurgião no procedimento cirúrgico e no acompanhamento dos pacientes.

4.2 AMOSTRA

A seleção da população do estudo foi realizada a partir da coleta de informações em base de dados cedido pelo Programa de Cirurgia Bariátrica do HC-UFPE e de um serviço privado de cirurgia bariátrica de Recife/PE incluindo dados de obesos no pré-operatório de cirurgia bariátrica pela técnica de gastrectomia vertical (GV) entre os anos de 2014-2018, que tinham registros em prontuários dos níveis de vitamina D, exames bioquímicos, antropometria, dados clínicos, uso de polivitamínico e consumo social de bebida alcoólica.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.3.1 Critérios de inclusão

Participaram da pesquisa os pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos e que tinham registro dos níveis de vitamina D (25OHD), exames bioquímicos e exame de ultrassonografia abdominal no período estudado.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram patologia coexistente que alteraria os parâmetros clínicos e bioquímicos: indivíduos com doença hepática alcoólica, hepatite viral, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, distúrbios metabólicos hepáticos e hepatite induzida por drogas ou outra doença hepática que não fosse DHGNA, infecções agudas e crônicas, e endocrinopatias associadas (hipotireoidismo).

4.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo observacional realizado a partir de dados registrados em prontuários médicos de pacientes candidatos à cirurgia bariátrica pela técnica GV no período de 2014-2018. Todos os pacientes no pré-operatório e que possuíam registro quanto aos seguintes aspectos: dados sociodemográficos: sexo e idade; antropométricos: peso e altura; clínicos: presença de comorbidades e exame de ultrassonografia abdominal; exames bioquímicos: níveis de 25 (OH) D, perfil lipídico, glicemia de jejum, variável de estilo de vida: consumo de bebida alcoólica socialmente (<20-30g/dia ou por semana: 21 unidades de bebidas para homens e 14 unidades para mulheres, cada unidade equivalendo a 10g de álcool e consumo de suplemento vitamínico.

4.5 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

A partir dos dados antropométricos coletados, foi realizado cálculo do IMC, a partir da fórmula: peso (kg)/altura(m)² e a classificação realizada segundo valores de referência da OMS (1998), conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1 – Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC).

IMC (Kg/m ²)	Classificação	Obesidade grau	Risco de doença
30 – 34,9	Obesidade	I	Elevado
35 – 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: World Health Organization.

Em relação à presença de comorbidades, O Diabetes melitus (DM) foi definido, quando a glicemia de jejum era > 126mg/dl ou hemoglobina glicada ≥ 6,5% ou quando o paciente fazia uso de hipoglicemiantes (GOLBERT, A. et al, 2019-

2020). A Hipertensão arterial (HAS) foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg (DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2020). Para a dislipidemia, foram considerados um ou mais aumento de lipídeos séricos, conforme recomendação da (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE, 2017): Colesterol total (CT) > 190 mg/dL; Low Density Lipoproteins (LDL) > 130 mg/dL; Triglicerídeos (TG) > 150 mg/dL; High Density Lipoproteins (HDL) < 40 mg/dL. Para o VLDL foi considerado elevado o valor > 30 mg/dL, ressaltando que não existe consenso sobre esse valor de referência, por isso, deve ser interpretado considerando os valores de LDL, triglicerídeo e colesterol total. Os pontos de corte foram adotados como os pacientes em jejum.

Foram considerados deficientes de vitamina D os indivíduos com níveis de 25(OH) D ≤ 20 ng/mL, insuficientes aqueles cujos níveis encontravam-se entre 21-29 ng/mL e suficientes aqueles que apresentavam valores ≥ 30 ng/mL (HOLICK et al., 2011; COMINETTI C; COZZOLINO S.M.F., et al, 2012).

Para avaliar perfil hepático também foram resgatadas as dosagens de Ferro, Ferritina, GGT e proteína C no pré operatório. Foram aplicados os pontos de corte a seguir:

Foram consideradas inadequadas as concentrações séricas de ferro < 50 g/dL, ferritina < 10 ng/mL, GGT (SAMPAIO et al., 2012), Quanto a PCR foram considerados elevados valores acima de 1 mg/L (LIMA et al., 2007).

O diagnóstico de fígado gorduroso foi realizado com base nos resultados dos laudos de ultrassonografia segundo as seguintes classificações como descrito no quadro 2.

Quadro 2 – Classificação do grau de esteatose hepática.

SEM LESÃO (sem acúmulo de gordura)	0
GRAU LEVE (5 e 33% de acúmulo de gordura)	1
GRAU MODERADO (33% e 66% de acúmulo de gordura)	2
GRAU ACENTUADO (mais de 66% de acúmulo de gordura)	3

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi analisado no programa *StatisticalPackage for the Social Sciences* (SPSS), versão 13.0. A descrição da amostra foi feita por meio das frequências absolutas, percentuais e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC_{95%}).

As variáveis quantitativas foram testadas quanto à normalidade de distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A vitamina D apresentou distribuição não normal; foi aplicado o teste de Kruskal Wallis para comparar as medianas desta vitamina e os graus de esteatose hepática. Foi aplicado o Teste de Correlação de Spearman para testar a correlação entre os níveis séricos de vitamina D e as variáveis relacionadas ao perfil glicídico e lipídico.

A comparação entre as proporções das categorias de vitamina D e as demais variáveis categóricas (análise bivariada) foi realizada por meio dos testes do Qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher, quando necessário, e foi aplicada a correção de Yates. Em seguida, para encontrar as variáveis determinantes para a deficiência de vitamina D, as associações com p-valor < 0,20 foram incluídas na análise multivariada através da Regressão de Poisson com ajuste robusto da variância e aplicação do método backward. Para tanto, utilizou-se o programa Stata, versão 14. Tais resultados foram expressos por meio das razões de prevalência (RP) e respectivos IC_{95%} e no modelo final foi considerado um nível de significância de 5%.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE) –Campus Recife - em conformidade à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número: 96116718.7.0000.5208 (ANEXO A).

Os pesquisadores deste projeto assinaram o termo de compromisso e confidencialidade, a fim de garantir a integridade dos pacientes. Os dados obtidos a partir da pesquisa foram utilizados apenas para a proposta do estudo e não para outros fins. Por se tratar de pesquisa com dados secundários, (coleta de dados em prontuários), foi solicitado aos locais do estudo a anuência e liberações para uso dos dados, ficando dispensada a aplicação de termo de compromisso – TCLE. Sendo, portanto firmado e assinado o termo de compromisso de utilização de dados (TCUD) por parte da autora desta pesquisa (APÊNDICE A).

7 RESULTADOS

A amostra foi composta por 164 pacientes, dos quais a maioria era do sexo feminino (79,9%) com predominância da faixa etária maior que 30 anos (82,3%) com média de $39,9 \pm 10,2$. Quanto ao IMC houve destaque para alta prevalência da obesidade grau II (64,6%) com média de $39,55 \pm 3,35 \text{ kg/m}^2$.

No grupo estudado, 64,8% apresentavam alguma comorbidade, sendo a hipertensão e o diabetes os mais frequentes, 39,0% e 15,9% respectivamente. Com relação ao comprometimento hepático, 20,7% não apresentavam lesão e 76,2% apresentavam algum grau de esteatose hepática. Observou-se também que 36,0% da população bebiam socialmente e 48,8% faziam uso de polivitamínico, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição dos pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica quanto ao perfil clínico e consumo social de bebida alcoólica no período de 2014-2018, Recife-PE.

Variáveis	N	%	IC _{95%}
Sexo			
Feminino	131	79,9	72,9 – 85,7
Masculino	33	20,1	14,3 – 27,1
Faixa etária			
Até 29	29	17,7	12,2 – 24,4
30 a 39	55	33,5	26,4 – 41,3
Maior que 39	80	48,8	40,9 – 56,7
Índice de Massa Corporal (IMC)			
Obesidade Grau I	01	00,6	00,0 – 03,4
Obesidade Grau II	106	64,6	56,8 – 71,9
Obesidade Grau III	57	34,8	27,5 – 42,6
Hipertensão			
Não	100	61,0	53,1 – 68,5
Sim	64	39,0	31,5 – 46,9
Diabetes			
Não	138	84,1	77,6 – 89,4
Sim	26	15,9	10,6 – 22,4
Grau de esteatose			
Sem lesão	34	20,7	15,3 – 28,6
Grau leve	42	25,6	19,7 – 34,0
Grau moderado	54	32,9	26,6 – 41,9
Grau acentuado	29	17,7	12,6 – 25,1
Dislipidemia			
Não	148	90,2	84,6 – 94,3
Sim	16	09,8	05,7 – 15,4
Uso de polivitamínico			
Não	84	51,2	43,3 – 59,1
Sim	80	48,8	40,9 – 56,7
Consumo de álcool			
Não	105	64,0	56,2 – 71,4

Sim	59	36,0	28,6 – 43,8
-----	----	------	-------------

IC_{95%} - intervalo de confiança de 95%.

Em relação aos níveis séricos de vitamina D, 82% dos pacientes apresentaram níveis insuficientes/deficientes (<30ng/mL) e 59,1% apresentaram colesterol sérico elevado. E quanto às demais variáveis bioquímicas: glicemia de jejum, PCR, HDL; LDL; VLDL; TG; GGT; ferro sérico; ferritina e cálcio, o maior percentual estava de acordo com os valores de referência (tabela 2).

Tabela 2. Descrição dos pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica quanto às variáveis bioquímicas no período de 2014-2018, Recife-PE.

Variáveis	N	%	IC _{95%}
Vitamina D			
Insuficiência/deficiência	105	82,0	74,3-88,3
Suficiente	23	18,0	11,7-25,7
Glicemia de jejum			
Hipoglicemia	06	03,7	01,4 – 07,9
Normal	111	68,9	61,2 – 76,0
Limítrofe	34	21,1	15,1 – 28,2
Diabetes Mellitus	10	06,2	03,0 – 11,1
Proteína C reativa			
Baixo risco	64	41,8	33,9 – 50,1
Médio risco	38	24,8	18,2 – 32,5
Alto risco	51	33,3	25,9 – 41,4
Colesterol total			
Normal	65	40,9	33,2 – 48,9
Elevado	94	59,1	51,1 – 66,8
HDL			
Baixo	30	18,8	13,0 – 25,7
Normal	130	81,3	74,3 – 87,0
LDL			
Ótimo	42	26,3	19,6 – 33,8
Desejável	51	31,9	24,7 – 39,7
Limítrofe	46	28,8	21,9 – 36,4
Elevado	21	13,1	08,3 – 19,4
VLDL			
Adequado	83	53,5	45,4 – 61,6
Elevado	72	46,5	38,4 – 54,6
Triglicerídeos			
Normal	90	56,3	48,2 – 64,1
Elevado	70	43,8	35,9 – 51,8
GGT			
Normal	63	77,8	67,2 – 86,3
Elevada	18	22,2	13,7 – 32,8
Ferro sérico			
Deficiência	20	17,1	10,8 – 25,2
Normal	97	82,9	74,8 – 89,2
Ferritina			
Deficiência	14	08,9	04,9 – 14,4
Normal	144	91,1	85,6 – 95,1

IC_{95%} - intervalo de confiança de 95%.

Na análise de correlação foi visto que a variável vitamina D apresentou-se correlacionada negativamente com o colesterol total, VLDL-c e triglicerídeos (tabela

3), indicando que os pacientes que apresentavam níveis elevados desses parâmetros também apresentavam níveis menores de vitamina D.

Tabela 3 – Correlação entre os níveis séricos de vitamina D, glicemia de jejum e perfil lipídico em pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica no período de 2014-2018, Recife-PE.

Variáveis	Vitamina D		
	R	R ²	p-valor*
Glicemia de jejum	- 0,014	0,0020	0,881
Colesterol total(CT)	- 0,185	0,0342	0,039
Lipoproteína de alta densidade(HDL)	0,033	0,0011	0,718
Lipoproteína de densidade muito baixa(VLDL)	- 0,234	0,0548	0,010
Lipoproteína de baixa densidade(LDL)	- 0,120	0,0144	0,183
Triglicerídeos(TG)	- 0,188	0,0353	0,036

*Teste de Correlação de Spearman.

r – coeficiente de correlação; R² - coeficiente de determinação.

Quando se avaliou o status de vitamina D e as variáveis relacionadas com consumo social de bebida alcoólica, grau de IMC e perfil lipídico, apenas o consumo de bebidas alcoólicas foi associado com a insuficiência de vitamina D (p=0,042), como descrito na Tabela 4.

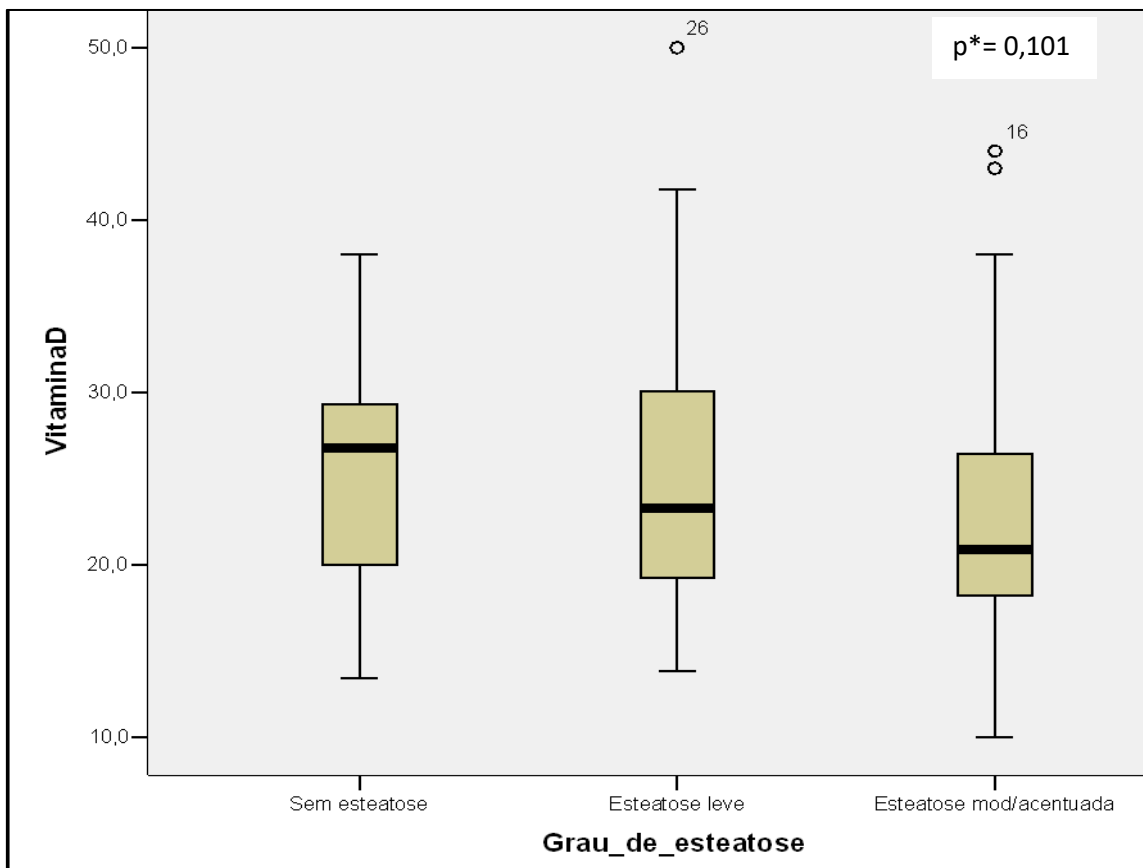
Tabela 4 – Associação entre o status de vitamina D e estilo de vida, IMC e perfil lipídico dos pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica no período de 2014-2018, Recife-PE.

	Status de Vitamina D						
	Insuficiente			Suficiente			
Variáveis	N	%	IC _{95%}	n	%	IC _{95%}	p-valor
Consumo de álcool							0,042**
Não	33	31,4	22,7 – 41,2	13	56,5	34,5 – 76,8	
Sim	72	68,6	58,8 – 77,3	10	43,5	23,2 – 65,5	
Hipertensão							0,202**
Não	68	64,8	54,8 – 73,8	11	47,8	26,8 – 69,4	
Sim	37	35,2	26,2 – 45,2	12	52,2	30,6 – 73,2	
Diabetes							0,562**
Não	87	82,9	74,3 – 89,5	18	78,3	56,3 – 92,5	
Sim	18	17,1	10,5 – 25,7	05	21,7	07,5 – 43,7	
Grau de esteatose							0,870†
Sem lesão	15	14,4	08,3 – 22,7	02	8,7	01,1 – 28,0	
Grau leve	27	26,0	17,9 – 35,5	09	39,1	19,7 – 61,5	
Grau moderado	42	40,4	30,9 – 50,5	08	34,8	16,4 – 57,3	
Grau acentuado	20	19,2	12,2 – 28,1	04	17,4	05,0 – 38,8	
Dislipidemia							0,415‡
Não	97	92,4	85,5 – 96,7	20	87,0	66,4 – 97,2	
Sim	08	07,6	03,3- 14,5	03	13,0	02,8- 33,6	
IMC							0,332-
Obesidade Grau I	00	00,0	00,0 – 03,5	01	04,4	00,1 – 21,9	
Obesidade Grau II	66	62,9	52,9 – 72,1	15	65,2	42,7 – 83,6	
Obesidade Grau III	39	37,1	27,9 – 47,1	07	30,4	13,2 – 52,9	
Colesterol total							0,174**
Normal	35	34,3	25,2 – 44,4	12	52,2	30,6 – 73,2	
Elevado	67	65,7	55,6 – 74,8	11	47,8	26,8 – 69,4	
HDL							0,562‡
Baixo	21	20,4	13,1 – 29,5	03	13,0	02,8 – 33,6	
Normal	82	79,6	70,5 – 86,9	20	87,0	66,4 – 97,2	
LDL							0,093†
Ótimo	22	21,4	13,9 – 30,5	10	43,5	23,2 – 65,5	
Desejável	36	35,0	25,8 – 45,0	05	21,7	07,5 – 43,7	
Limítrofe	27	26,2	18,0 – 35,8	06	26,1	10,2 – 48,4	
Elevado	18	17,5	10,7 – 26,2	02	08,7	01,1 – 28,0	
VLDL							0,231**
Adequado	45	45,0	35,0 – 55,3	13	59,1	36,4 – 79,3	
Elevado	55	55,0	44,7 – 65,0	09	40,9	20,7 – 63,6	
Triglicerídeos							0,346**
Normal	51	50,0	39,9 – 60,1	14	60,9	38,5 – 80,3	
Elevado	51	50,0	39,9 – 60,1	09	39,1	19,7 – 61,5	

IC_{95%} - intervalo de confiança de 95%; *Teste do qui-quadrado de Pearson; **Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates; [†]Teste do qui-quadrado para tendência; [‡]Teste Exato de Fisher.

Na figura 3 é possível verificar que o grupo sem esteatose (sem lesão) apresentou níveis séricos mais elevados de vitamina D (em mediana), quando comparados aos grupos com esteatose leve e moderada/acentuada, respectivamente (26,80vs23,25vs20,90ng/dL), embora não tenha alcançado significância estatística.

Figura3: Mediana de vitamina D segundo os graus de esteatose hepática dos obesos candidatos a Sleeve Gástrico.



*Teste Kruskal Wallis.

Na análise multivariada, após os ajustes estatísticos pelas variáveis com p-valor $<0,20$ na análise bivariada, foi visto que a razão de prevalência de níveis séricos de vitamina D insuficientes/deficientes foi 1,10 (IC95%: 1,01 – 1,20) vezes maior no grupo que ingeria bebidas alcoólicas socialmente em comparação com os que não as consumiam (p-valor = 0,024), indicando que apenas a ingestão de bebidas alcoólicas, mesmo que socialmente, foi um fator determinante para a insuficiência/deficiência de vitamina D no grupo estudado (tabela 5).

Tabela 5. Razões de prevalência brutas e ajustadas da deficiência de vitamina D segundo variáveis explanatórias dos pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica.

Variáveis	Análise ajustada*		p – valor**
	RP	IC _{95%}	
Consumo de álcool			
Não	1,00		
Sim	1,108	1,01 – 1,2	0,024

RP – Razão de prevalência; IC_{95%} - intervalo de confiança de 95%; 1,000 – referência.

**Regressão de Poisson com ajuste robusto da variância; *Variáveis ajustadas pelo consumo de álcool.

8 DISCUSSÃO

A cirurgia bariátrica vem se mostrando como uma opção eficaz e o único tratamento disponível que produz perda de peso durável em longo prazo, resultando em melhorias na qualidade de vida e condições relacionadas à obesidade grave (COLQUITT, J.L., PICOT, J., CLEGG A.J., 2009). No presente estudo, a maior parte dos pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica era do sexo feminino (79,9%), podendo ser explicado pela procura mais frequente das mulheres pelos serviços de saúde, corroborando com outros estudos (VIVAN M.A, et al, 2019; REZENDE et al., 2020; VIACAVA et al., 2018; DOS SANTOS, E.M, et al, 2021).

Com relação à idade, a faixa etária mais constante foi de adultos jovens a partir de 30 anos (com idade média de $39,9 \pm 10,2$ anos), evidenciando cada vez mais que esta cirurgia é realizada principalmente nessa faixa etária. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos também com pacientes bariátricos, como nos de Rezende et al., 2020 (38,9); Vargas et al., 2017 (37,3) Penna et al., 2017 (38).

Neste estudo teve destaque à obesidade grau II, com IMC médio de $39,55 \pm 3,35 \text{ kg/m}^2$, diferentemente dos valores apresentados por Vivan et al. (2019) ($49,3 \pm 8,3 \text{ kg/m}^2$) e Souza et al. (2020) ($43,3 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$) sendo essa diferença atribuída em parte ao peso médio do presente estudo no pré-operatório (105,5 kg) ser inferior ao observado por diversos estudos que também analisaram pacientes bariátricos (FERRAZ, A.A.B, et al, 2016; SHANTAVASINKUL, P. C. et al, 2016; NÓBREGA, M. P. et al, 2020).

Indivíduos obesos, em sua maioria, apresentam alguma comorbidade associada ao excesso de peso (APOVIAN, M. C, 2016) como observado no presente estudo (em 64,8% dos pacientes). Segundo Kelle et al. (2015) a HAS é o distúrbio mais prevalente. Contudo no nosso estudo menos da metade dos pacientes, eram hipertensos (39%) diferentemente dos percentuais encontrados por Souza et al. (2020) (54,9%); Castanha et al. (2018) (42,4%) e Vivan et al. (2019) (78%) percentual esses que diferem possivelmente devido a menor grau de obesidade no nosso estudo. Em concordância, outros estudos mostraram que os fatores de risco associados de doença cardiovascular, hipertensão (HAS), diabetes

mellitus tipo 2 (DM) e dislipidemia estão diretamente relacionados à maior gravidade da obesidade, mortalidade e morbidade (KHAN, U., GHOSH, A., PRAMOD, J., 2019;CSIGE, I., 2018).

De acordo com o perfil lipídico do atual estudo,observou-seuma elevada prevalência de participantes com alterações nas taxas séricas de colesterol total (59,1%).Em outro estudo com indivíduos bariátricos também encontrou um elevado percentual de participantes com hipercolesterolemia (53%) no pré-operatório de GV, já no grupo submetido à DGYR, 57,3% dos pacientes apresentava colesterol total maior do que 200mg/dl antes da cirurgia (LIRA N.S, et al, 2018).

Baixos níveis de vitamina D são comuns em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.Numa revisão sistemática com 51 estudos observacionais avaliando o status de 25 (OH) D antes e pós-cirurgia bariátrica,no pré-operatório encontraram níveis consistentemente abaixo de 30 ng / ml, em 29 estudos e mostraram níveis médios de 25 (OH) D $\leq$ 20 ng / ml em 17 desses, sendo descrita como um fator de riscoparaa deficiência de vitamina D no pós-operatório(CHAKHTOURA, M. et al, 2016).

Diretrizes vigentes recomendam que os níveis circulantes de vitamina D sejam determinados e que qualquer deficiência (níveis abaixo de 20 ng / ml) seja tratada a fim de manter um nível de 25 (OH) D acima de 30 ng / ml. Tratamento no pré-operatório de insuficiência de vitamina D (níveis 20,0-29,9 ng / mL) não é consenso, mas a suplementação é comumente recomendada (PARROTT J, FRANK L, RABENA R, et al, 2017;MAEDA S.S, BORBA V.Z, CAMARGO M.B, et al, 2014).

O presenteestudoevidenciou que a hipovitaminose D foi altamente prevalente em torno de 82,0%, resultados semelhantes foram encontrados por outros autores, que também avaliaram a prevalência da hipovitaminose D em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e observaram percentuais de 92,4% e 79,1 %, respectivamente (VIVAN M.A, et al, 2019; DOS SANTOS, E.M, et al, 2021).No entanto, uma relação causal entre obesidade e ahipovitaminose D ainda não foi completamente esclarecida (MIGLIACCIO, S et al, 2019).

Usando 25OHDde 30 ng / mL como ponto de corte, os dados publicados mostraram que a prevalência de hipovitaminose D em pacientes obesos antes

do tratamento bariátrico varia de 57 a 96% (GEMMEL K., 2009; DUCLOUX R., 2011). Corroborando com outros estudos que também mostraram prevalência elevada de hipovitaminose D em pacientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica (LESPESSAILLES E., TOUMI H, 2017; CHAN, L.N et al, 2015). Compher et al. (2008) em sua revisão sistemática com 14 estudos e um total de 1566 pacientes, observaram que apenas em um único estudo de 30 pacientes relataram uma média de vitamina D > 32ng/mL.

Embora a obesidade seja um indicador de deficiência de vitamina D, essa relação linear entre o aumento da adiposidade e a diminuição de 25 (OH) D não é clara, mas na população estudada isso pode ser justificado pela associação dos fatores como: atividade física limitada, baixa exposição solar, baixa ingestão da vitamina D3, embora essas variáveis não tenham sido avaliadas no presente estudo, grande parte da população obesa apresenta essas características, sendo relatado como o mecanismo mais importante para essa associação o sequestro de vitamina D no tecido adiposo. A disponibilidade de vitamina D armazenada nos tecidos adiposos e os mecanismos que governam sua mobilização para o soro ainda são pouco elucidados. A cinética e disposição de vitamina D devem ser avaliadas mais detalhadamente, especialmente nos indivíduos superobesos (SAVASTANO S. et al, 2017; CHAN, L.N et al, 2015).

A correlação realizada entre os níveis de Vitamina D e perfil lipídico deixa evidente a correlação negativa com o colesterol total, VLDL-c e triglicérideo, indicando uma tendência de aumento desses parâmetros sobre menores níveis de vitamina D. Isso sugere que a vitamina D adequada pode desempenhar um papel importante no metabolismo lipídico. Há evidências de que altos níveis de TG estão associados à obesidade. Pessoas obesas apresentam deficiência de vitamina D e sugere-se que, devido ao efeito sequestrante de uma grande quantidade de gordura subcutânea, haja redução nos níveis circulantes de 25 (OH) vitamina D. Outra explicação pode ser que a dislipidemia induz níveis elevados de açúcar no sangue que, por sua vez, levam a baixos níveis de vitamina D. Foi observado que açúcares como a frutose diminuem a absorção intestinal de 25 (OH) níveis de vitamina D disponíveis através de fontes alimentares (ALJOHARA M ALQUAIZ. et AL, 2020).

Infelizmente, estudos anteriores que avaliaram a eficácia da suplementação de vitamina D na redução do perfil lipídico encontraram informações limitadas e resultados inconsistentes, a maioria dos participantes veio da mesma coorte, o tamanho da amostra foi pequeno, doses diferentes e a duração dos estudos foram diferentes (JAFARI, T., FALLAH, A. A., BARANI, A., 2016; PONDA M.P, et al, 2017).

No estudo de Dan Jin, (2020) que avaliou o papel do status da vitamina D na relação entre o perfil lipídico e a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) em mulheres grávidas concluiu que a vitamina D pode ser um fator crítico relevante para a associação entre o perfil lipídico e a inflamação. O status adequado de vitamina D durante a gravidez pode melhorar os níveis de CT, TG, LDL-C e inibir a PCR-us elevada induzida por hiperlipidemia.

Um estudo transversal ($n=729$ adultos) avaliando os níveis séricos de vitamina D, fotótipo de pele e índice solar em uma amostra de pacientes para determinar a associação entre esses fatores e o risco metabólico, encontrou que a deficiência da vitamina D foi associada a triglicerídeos séricos mais elevados e níveis mais baixos de HDL-C em indivíduos com taxas muito altas de exposição ao sol na vida diária, independentemente da idade, IMC ou circunferência da cintura, sugerindo não somente uma associação direta entre deficiência de vitamina D e risco metabólico, mas também uma falta de eficácia que a exposição frequente ao sol pode ter como medida para prevenir a deficiência de vitamina D, especialmente em áreas tropicais (AZEVEDO, M. et al, 2018).

Neste estudo, após a análise multivariada foi observado um achado não menos significativo, a associação do consumo de bebidas alcoólicas mesmo que socialmente sobre os níveis de vitamina D, estando prevalente em 36% dos pacientes do presente estudo, se comportando como fator determinante para a insuficiência da vitamina D no grupo estudado.

Sabe-se que o consumo excessivo de álcool tem um impacto negativo no status da vitamina D, evidências epidemiológicas mostraram que o consumo de álcool resulta no distúrbio do metabolismo da vitamina D e os alcoólatras crônicos geralmente têm baixos níveis séricos de vitamina D. O mecanismo subjacente à associação entre o álcool e os níveis séricos de 25 (OH) D permanece desconhecido (LAITINEN K, et al, 1990; TURNER, R. T, 2000).

Estudos sugeriram que uma baixa concentração dos níveis de vitamina D em alcoólatras pode ser devido a fatores como: má absorção, dietas pobres, exposição à luz solar limitada e talvez um efeito direto do álcool no metabolismo da vitamina. Também, metabolicamente, foi relatado que o álcool pode prejudicar a síntese de proteínas hepáticas, levando a baixos níveis de proteína de ligação à vitamina D (BIKLE D.D, et al, 1986; CARLSON, C. R. J., et al. 2017). Uma pesquisa realizada com pacientes bariátricos no Hospital das Clínicas em Recife, avaliando os dois momentos pré e pós-operatório verificou que no período pré-operatório, 26,6% dos pacientes ingeriam bebida alcoólica e no pós-operatório, 35,1%. (AMORIM et al., 2015).

Em se tratando da esteatose hepática, 76,2% da população estudada apresentavam algum grau de lesão hepática sendo: 25,6%; 32,9% e 17,7% leve, moderada e acentuada, respectivamente. Dados semelhantes foram encontrados no estudo de Teixeira et al. (2020) o qual todos os pacientes ($n = 379$) foram diagnosticados com DHGNA por biópsia hepática. Em relação aos graus da doença, 78,1% apresentavam esteatohepatite e 43% fibrose. Nenhum paciente teve cirrose. Esses achados se sobrepõem pela precisão e alta sensibilidade da técnica utilizada para diagnóstico e grau da lesão hepática.

Outro estudo com pacientes obesos mórbidos verificou uma elevada prevalência de DHGNA e EHNA: 91% (IC 95% 85-98%) e 37% (24-98%), respectivamente, em uma grande série ($n = 1.620$) de candidatos a tratamento cirúrgico da obesidade (MACHADO, M., MARQUES-VIDAL, P., CORTEZ-PINTO H., 2006). Entretanto, na fase pré-operatória da cirurgia bariátrica, a DHGNA é geralmente avaliada apenas com ultrassonografia de rotina, um procedimento que não só depende do operador, mas também tem baixa sensibilidade em pacientes obesos e não fornece informações suficientes sobre a gravidade da lesão hepática (CAZZO, E. et al, 2014).

Não por acaso, neste estudo foi verificado que o grupo que não possuía lesão hepática apresentou níveis séricos mais elevados de vitamina D, em comparação aos grupos com esteatose leve e moderada/acentuada. Contudo, não houve significância estatística. Estudos observacionais relataram que níveis baixos de vitamina D no plasma estão associados a uma piora da gravidade da

DHGNA(DASARATHY, J., et al, 2014; WANG, X., et al, 2015; NELSON, J.E, et al, 2016). Outros estudos apontam para as propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras da vitamina D que fornecem mecanismos plausíveis pelos quais a vitamina D pode afetar a progressão da doença e a gravidade na DHGNA. Contudo, Abramovitch et al.(2015)observou o papel antifibrótico da vitamina D demonstrado in vivo em um modelo murino por meio da inibição da proliferação de células estreladas hepáticas. Embora haja evidências mostrando uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e DHGNA, há dados restritos que mostram um benefício clínico com a reposição de vitamina D em modelos pré-clínicos e pacientes com DHGNA(SHARIFI,N.,AMANI,R., HAJIANI, E.,CHERAGHIAN, B, 2014; ABRAMOVITCH .,et al, 2015;PHAM, T. M., EKWARU, J. P., SETAYESHGAR, S., VEUGELERS, P. J, 2015).

A literatura aponta resultados semelhantes aos encontrados neste estudo, chamando atenção para a hipovitaminose D na população estudada, podendo ainda assim está ocasionando o agravamento de outras complicações como no caso da lesão hepática. Deste modo, intervenções nutricionais precoces tornam-se essenciais para minimizar esse tipo de carência nutricional, visto que essa vitamina possui importância sobre vários sistemas na saúde dos indivíduos, em especial de pacientes bariátricos.

Os achados deste estudo devem ser considerados em futuras intervenções para reduzir os riscos nutricionais e metabólicos em pacientes bariátricos e priorizar a intervenção precoce para direcionar melhor na preservação da saúde desses indivíduos.

No entanto, foram encontradasalgumas limitações para realização desta pesquisadevidoà utilização dedados secundários,também por não dispor de exames de alta sensibilidade e especificidade, exames bioquímicos mais específicos que contribuiria para um melhor diagnóstico da DHGNA, tamanho amostral reduzido, exames incompletos,além do maisa coleta tendo sido realizada anterior ao estudo.

Sendo assim torna-seindispensáveis mais investigações com uma amostra mais significativa e melhores desenhos metodológicos para que se possam obter evidências mais expressivas sobre os efeitos da vitamina D sobre a DHGNA e o risco metabólico em obesos candidatos à cirurgia bariátrica.

9 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, com grau de significância de 95%, podemos concluir que:

A insuficiência/deficiência de vitamina D foi elevada no pré-operatório de cirurgia bariátrica.

A Vitamina D apresentou correlação negativa com o perfil lipídico, especificamente com colesterol total, VLDL-colesterol e triglicerídeos, indicando que a redução dos níveis dessa vitamina está relacionada à piora do perfil lipídico.

Não houve associação entre a vitamina D com o IMC.

Não se estabeleceu uma relação causal entre a deficiência de vitamina D e a DHGNA.

O consumo de álcool mesmo que socialmente foi um fator determinante para insuficiência/deficiência de vitamina D.

REFERÊNCIAS

ABBAS, M. A. Physiological function of Vitamin D in adipose tissue. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology** vol. 165, p. 369-381, 2017;

ABRAMOVITCH, S., et al. A vitamina D inibe o desenvolvimento de fibrose hepática em um modelo animal, mas não pode melhorar a cirrose estabelecida. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. V. 308, n. 2, p. G112-20, 2015;

ACQUAFRESCA, P.A. et al. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy: comparison between type 2 diabetes weight loss and complications. **Review of randomized Control Trials. Acta Gastroenterol Latino Am.** v.45, p.143-154, 2015;

ADOLPH, T. E. et al. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. **Jornal internacional de ciências moleculares** vol. 18, n. 8, p. 1649, 2017;

ALJOHARA M ALQUAIZ, et al. Associação entre vitamina 25(OH)D padronizada e dislipidemia: um estudo comunitário em Riad, Arábia Saudita. AlQuaiz Generic Name et al. **Saúde Ambiental e Medicina Preventiva** <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0841-5>. (2020) 25:4.

AMORIM, A. C. R., et al. Uso de bebida alcoólica em períodos pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica. **Rev Col Bras Cir**. v. 42, n. 1, p. 003-008, 2015.;

ARAÚJO, A. R. et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. **Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver** vol. 38 Suppl 1, p. 47-51, 2018;

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. – 4.ed. - São Paulo, 2016;

APOVIAN, M. C. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. **The American journal of managed care**, v. 22, n. 7, p. s176–s185, 2016;

AZEVEDO, M. et al. Deficiência de vitamina D, fotótipo de pele, índice solar e risco metabólico entre pacientes com altas taxas de exposição ao sol que vivem nos trópicos. **J Clin Aesthet Dermatol**. Agosto de 2018; 11 (8): 15–18.

AZRIELANT, Shir; SHOENFELD, Yehuda. Vitamin D and the immune system. **Isr Med Assoc J**, v. 19, n. 8, p. 510-511, 2017;

BARCHETTA, I., CIMINI, F., CAVALLO, M. Suplementação com vitamina D e doença hepática gordurosa não alcoólica: presente e futuro. **Nutrientes**, v. 9, n.9, p. 1015, 2017.

BARCHETTA, I., CIMINI, F.A.; CAVALLO, M.G. Vitamina D e doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD): uma atualização. **Nutrients**, v.12, n. 11, p. 3302, 2020.

BARROSO WKS, RODRIGUES CIS, BORTOLOTO LA, MOTA-GOMES MA, BRANDÃO AA, FEITOSA ADM, et al. **DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL – 2020**. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658

BIKLE, D. D., et al. Os níveis de 25-hidroxivitamina D livre são normais em indivíduos com doença hepática e níveis totais de 25-hidroxivitamina D reduzidos. **J Clin Investig**. V. 78, p. 748–752, 1986.

BUCHWALD, Henry et al. Peso e diabetes tipo 2 após cirurgia bariátrica: revisão sistemática e meta-análise. **The American Journal of medicine**, v. 122, n. 3, pág. 248-256. e5, 2009.

CARLSON, C. R. J., et al. Deficiência de vitamina D em mulheres grávidas ucranianas: efeitos do consumo de álcool no status de vitamina D. **Journal of the American College of Nutrition**. V. 36, n. 1, p. 44-56, 2017.

CASTANHA, C. R., et al. Avaliação da qualidade de vida, perda de peso e comorbidades de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Rev Col Bras Cir**. V. 45, n. 3, p. e1864, 2018.

Causas da obesidade | Fonte de prevenção da obesidade | Escola de Saúde Pública Harvard TH Chan. (n.d.). Retrieved October 31, 2021, from <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-causes/>.

CERRI, G. G.; DE OLIVEIRA, I. R. S. **Ultra-sonografia abdominal**. Revinter, 2002.

CAZZO, E., et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica em indivíduos com obesidade mórbida: correlação entre achados histopatológicos, características bioquímicas e avaliação por ultrassom. **ObesSurg**.V. 24, p. 666–668, 2014.

CHAKHTOURA, M. et al. Hypovitaminosis D in bariatricsurgery: a systematicreviewofobservationalstudies. **Metabolism**, v. 65, n. 4, p. 574-585, 2016.

CHAN, L.N. et al. OptimizationofVitamin D Status AfterRoux-en-Y GastricBypassSurgery in ObesePatients Living in NorthernClimate. **Obesitysurgery** vol. 25, n.12, p. 2321-7, 2015.

CHAROENNGAM, N., Holick, M. F. Efeitos imunológicos da vitamina D na saúde e doenças humanas. **Nutrients**, v.12, n.7, p. 2097, 2020.

COBBINA, E.; AKHLAGHI, F. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) - patogênese, classificação e efeito nas enzimas metabolizadoras e transportadores de drogas. **Drugmetabolismreviews**, v. 49, n.2, p. 197–211, 2017.

COLQUITT, J.L., PICOT, J., CLEGG, A. J. CIRURGIA PARA OBESIDADE. **COCHRANE DATABASE SYST REV**. v. 15, n. 2, 2009.

COMINETTI, C., COZZOLINO, F. M. S. VITAMINA D (CALCIFEROL). BIOBISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES. 4ª edição atualizada e ampliada. Copyright © **Editora ManoleLtda.**, 2012.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução nº 2.121/2015, de 24 de setembro de 2015**. Dispõe sobre as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida – sempre em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudarão a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos – tornando-se o dispositivo

deontológico a ser seguido pelos médicos brasileiros, 2015. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2015/2121_2015.pdf. Acesso em: 01 nov. 2021.

CSIGE, I., et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. **Journal of Diabetes Research**, p. 1–12, 2018.

DASARATHY, J. et al. A hipovitaminose D está associada ao aumento da massa gorda corporal total e maior gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica. **Dasarathy S. Liver Int.** V. 34, n. 6, p. e118-27, 2014.

DOS SANTOS, E.M.; et al. Vitamina D no Pré e Pós-Operatório de Cirurgia Bariátrica. **OBES SURG** v.31, p. 2723–2728, 2021.

DONKIN, I. et al. A obesidade e a cirurgia bariátrica impulsionam a variação epigenética dos espermatozoides em humanos. **Cell Metab.** v. 23, n.2, p. 369-78, 2016.

DUCLOUX, R. et al. Deficiência de vitamina D cy antes da cirurgia bariátrica: deve suplementar a ingestão de rotina prescrito? **Obes Surg.** v. 21, n. 5, p. 556–60, 2011.

ELIADES, M. et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics** vol. 38,3: p. 246-54, 2013.

ELIADES, M.; SPYROU, E. Vitamina D: um novo ator na doença hepática gordurosa não alcoólica? **World journal of gastroenterology**, v. 21, n.6, p. 1718-1727, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of hepatology** vol. 64, n.6, p. 1388-402, 2016.

FERRAZ, A. A. B., et al. Deficiências de micronutrientes após cirurgia bariátrica: análise comparativa entre gastrectomia vertical e derivação gástrica em Y de Roux. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, 2016.

GEMMEL, K., et al. A deficiência de vitamina D em pacientes pré-operatórios de cirurgia bariátrica. **SurgObesRelatDis**. V.5, n.1, p. 54–9, 2009;

GOLBERT, A. et al. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2020, p.1- 491.

GONZÁLEZ-MOLERO, I. et al. Hipovitaminose D e incidência de obesidade: um estudo prospectivo. **J Clin Nutr**. v. 67, n. 6, p. 680-2, 2013.

GRUNDY, S.M. Obesidade, Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular. **The JournalofClinicalEndocrinology&Metabolism**, v. 89, n.6, p. 2595–2600, 2004.

HERRMANN, M. et al. Assessmentofvitamin D status - a changinglandscape. **Clinicalchemistryandlaboratory medicine**, v. 55, n.1, p. 3–26, 2017.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, andpreventionofvitamin D deficiency: anEndocrineSocietyclinicalpracticeguideline. **The JournalofClinicalEndocrinology&Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.

IRUZUBIETA, P. et al. Vitamin D deficiency in chronicliverdisease. **World journalofhepatology** vol. 6, n. 12, p. 901-15, 2014.

JAFARI, T., FALLAH, A. A., BARANI, A. Efeitos da vitamina D no perfil lipídico sérico em pacientes com diabetes tipo 2: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Clin Nutr**. V. 35, p. 1259–1268, 2016.

JIN, D., et al. O status da vitamina D afeta a relação entre o perfil lipídico e a proteína C reativa de alta sensibilidade. **Nutrição e metabolismo**, v. 17, p. 57, 2020.

KELLES, S. M. B., et al. Perfil de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, assistidos pelo Sistema Único de Saúde do Brasil: revisão sistemática. **Cad Saúde Pública**. v. 31. n. 8, p. 1587-601, 2015.

KHAN, U., GHOSH, A., PRAMOD, J. Alterações no perfil lipídico no pré e pós-cirurgia bariátrica. **Int J Res Rev.**; v. 6, p. 80–84, 2019.

LAITINEN, K., et al. Metabolismo de vitamina D desequilibrado, mas densidade mineral óssea normal em alcoólatras finlandeses não cirróticos masculinos. **AlcoholClinExp Res**. V. 14, p. 551–556, 1990.

LESPESSAILLES, E., TOUMI, H. Alteração da vitamina D associada à obesidade e cirurgia bariátrica. **Biologia experimental e medicina (Maywood, NJ)**, v. 242, n. 10, p. 1086-1094, 2017.

LEUNG, P. S. A ação modulatória da vitamina D no sistema renina-angiotensina e a determinação da resistência à insulina hepática. **Molecules (Basel, Suíça)** vol. 24, n.13, p. 2479, 2019.

LIRA, N. S., et al. Análise do perfil lipídico de pacientes submetidos à gastrectomia vertical e à derivação gástrica em Y de Roux. **Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, n. 6, 2018.

LIMA, L. M. et al. High-sensitivity C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus and/or high blood pressure. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 51, n. 6, p. 956–960, 2007.

M VERDOIA, G DE LUCA. Papel potencial da suplementação de hipovitaminose D e vitamina D durante a pandemia de COVID-19. **Public Health EmergencyCollection**. QJM. 31 de julho de 2020: hcaa234.

MA, M. et al. A vitamina D ativa impede a progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica ao inibir a senescência celular em um modelo de rato. **Clínicas e Pesquisa em Hepatologia e Gastroenterologia**, 2019.

MACHADO, M., MARQUES-VIDAL, P., CORTEZ-PINTO, H. Histologia hepática em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica. **J Hepatol**. V. 45, p. 600–606, 2006.

MACOVÁ, L., & BICIKOVÁ, M. Vitamina D: Desafios Atuais entre o Laboratório e a Prática Clínica. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1758, 2021.

MAEDA S.S. et al. Recomendações de Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **ArqBrasEndocrinolMetab.** v. 58, n. 5, p. 411–33, 2014.

MAURICE, J.; MANOUSOU, P. Doença hepática gordurosa não alcoólica. **Clinical medicine (London, England)**, v. 18, n.3, p. 245–250, 2018.

MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L. et al. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. **Nutrients**, v. 13, n.3, p. 830, 2021.

MIGLIACCIO, S. et al. Obesidade e hipovitaminose D: causalidade ou acidente?. **Jornal internacional de suplementos de obesidade**. vol. 9, n. 1, p. 20-31, 2019.

MING, M.A. et al. A vitamina D ativa impede a progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica ao inibir a senescência celular em um modelo de rato. **Clínicas e Pesquisa em Hepatologia e Gastroenterologia**, 2019.

MOREIRA, C.A. et al. Valores de referência de 25-hidroxivitamina D revisitados: uma declaração de posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM) e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC). **Arquivos de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 64, p. 462-478, 2020.

NELSON, J. E., et al. A deficiência de vitamina D está associada ao aumento do risco de esteatohepatite não alcoólica em adultos com doença hepática gordurosa não alcoólica: papel possível para MAPK e NF-κB?. **J Gastroenterol.** V. 111, n. 6, p. 852-63, 2016.

NÓBREGA, M. P. et al. Perfil Alimentar E Reganho De Peso De Pacientes Submetidos À Cirurgia Bariátrica Em Um Hospital Universitário / Food Profile and Weight Regain of Patients Submitted To Bariatric Surgery in an University Hospital. **Brazilian Journal of Development**. v. 6, n. 12, p. 94771–94785, 2020.

NUTRIÇÃO: nas doenças crônicas não-transmissíveis/ coordenadora Lilian Cuppari. -- Barueri, SP: **Manole**, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Obesidade e excesso de peso. [(acesso em 2 de junho de 2020)]; Disponível online: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

PARROTT, J. et al. American Society for Metabolic e Diretrizes Nutricionais Integradas de Saúde de Cirurgia Bariátrica para the Surgical Weight Loss Patient 2016. Update: micronutrientes. **SurgObesRelatDis**. V.13, n. 5, p. 727–41, 2017.

PAZIRANDEH, S., BURNS D.L. Visão geral da vitamina D. **UpToDate**, 2019.

PENNA, GLA., et al. Immediate postoperative of bariatric surgery in the intensive care unit versus an inpatient unit. A retrospective study with 828 patients. **Rev Bras Ter Intensiva**. v. 29, n. 3, p. 325-30, 2017.

PEREIRA-SANTOS M, COSTA PR, ASSIS AM, SANTOS CA, SANTOS DB. Obesidade e deficiência de vitamina D: uma revisão sistemática e meta-análise. **Obes Rev**. 2015 abr; 16 (4): 341-9.

PHAM, T. M., EKWARU, J. P., SETAYESHGAR, S., VEUGELERS, P. J. O efeito da alteração das concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D na síndrome metabólica: uma análise longitudinal dos participantes de um programa preventivo de saúde. **Nutrientes**. V. 7, n. 9, p. 7271-84, 2015.

PONDA, M. P., et al. Um ensaio clínico randomizado em adultos com deficiência de vitamina D comparando a reposição com vitamina D3 oral com luz ultravioleta tipo B de banda estreita: efeitos sobre o colesterol e os perfis transcricionais da pele e do sangue. **Am J Clin Nutr**. V. 105, p. 1230–1238, 2017.

PUZZIFERRI, N. et al. LONG-TERM FOLLOW-UP AFTER BARIATRIC SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW. **Jama**. V. 312, P.934–942, 2014;

RAMOS, A. C. et al. Bypass gástrico simplificado: 13 anos de experiência e 12.000 pacientes operados. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 27, p. 2-8, 2014.

RAPOSO, L., MARTINS, S., FERREIRA, D. et al. Vitamina D, hormônio da paratireóide e síndrome metabólica - o estudo PORMETS. **BMC EndocrDisord** v.17, p.71, 2017.

REZENDE, F., et al. Perfil dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica: estudo retrospectivo de aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v.12, n. 9, p. e3685, 2020;

RODRÍGUEZ, L.M. et al; Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. **Nutrients**. 2021 Março; 13(3):830.

SABERI, B. et al. Os níveis de vitamina D não predizem o estágio da fibrose hepática em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica: uma revisão sistemática em conformidade com PRISMA e meta-análise de dados agrupados. **Jornal mundial de hepatologia** vol. 10,1: p. 142-154, 2018.

SAMPAIO, L. R. et al. Avaliação bioquímica do estado nutricional. **Avaliação nutricional**. p. 49–72, 2012.

SHARIFI, N., AMANI, R., HAJIANI, E., CHERAGHIAN, B. A vitamina D melhora as enzimas hepáticas, o estresse oxidativo e os biomarcadores inflamatórios em adultos com doença hepática gordurosa não alcoólica? Um ensaio clínico randomizado. **Endócrino**. V. 47, n. 1, p. 70-80, 2014.

SILVIA MIGLIACCIO, ANDREA DI NISIO, CHIARA MELE, LORENZO SCAPPATICCIO, SILVIA SAVASTANO. Obesidade e hipovitaminose D: causalidade ou morte? **Int J Obes Suppl**. Abril de 2019; 9 (1): 20–31.

SOUZA, N. M. M; et al. Impacto nutricional da cirurgia bariátrica: estudo comparativo do Bypass gástrico em Y de Roux e do Sleeve entre pacientes dos sistemas público e privado de saúde. **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v. 47, 2020.

SHANTAVASINKUL, P. C. et al. Predictors of weight regain in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**. v. 12, n. 9, p. 1640–1645, 2016.

TARGHER, G. et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, V. 17, n. 7, p. 517–524, 2007.

TEIXEIRA, J., et al. Ângulo de fase e doença hepática gordurosa não alcoólica antes e depois da cirurgia bariátrica. **World J Hepatol**. V. 12, n. 11, p. 1004–1019, 2020.

TILG, H., MOSCHEN, A. Resistência à insulina, inflamação e doença hepática gordurosa não alcoólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 19, n. 10, p. 371-9, 2008.

TOQUINHO; MORAES, V; MORRA, G; FABRÍZIO, M. Aquarela. In: TOQUINHO. **Trinta Anos de Música**. Rio de Janeiro: BGM Brasil, 1995. 1CD. Faixa 6.

Turner, R.T. Resposta esquelética ao álcool. **Alcohol Clin Exp Res**. V. 24, p. 1693-1701, 2000.

VALERO-ZANUY M., HAWKINS-CARRANZA F. Metabolismo, fuentes endógenas e exógenas de vitamina D. **Rev. Esp. Enferm. Metab. Oseas**. v. 16, p. 63–70, 2007.

VANLINT, Simon. Vitamina D e obesidade. **Nutrients**. vol. 5, n. 3 p. 949-56, 2013.

VARGAS, GP., et al. Quality Of Life After Vertical Gastrectomy Evaluated By The Baros Questionnaire. **ABCD Arq Bras Cir Dig.**; 30(4): 248-51, 2017.

VIACAVA, F., et al. SUS: oferta, acesso e utilização de serviços de saúde nos últimos 30 anos. **Ciênc Saúde Coletiva**. v. 23, n. 6, p. 1751-62, 2018.

VIGITEL BRASIL 2020: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2020 [recurso eletrônico] / **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

VIVIAN, M. A. et al. Prevalence of Vitamin D Depletion, and Associated Factors, among Patients Undergoing Bariatric Surgery in Southern Brazil. **Obesity surgery** vol. 29, n.10, p. 3179-3187, 2019.

VRANIC, L., MIKOLASEVIC, I., MILIC, S. Vitamin D deficiency: Consequence or cause of obesity? **In Medicina (Lithuania)**.v. 55, n.9, 2019.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.

ZEMEL, M.B. Regulação do risco de adiposidade e obesidade pelo cálcio dietético: mecanismos e implicações. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 21, n.2, p. 146S – 151S, 2002.

WANG, SHENGJU et al. Suplementação de vitamina D para doença hepática gordurosa não alcoólica em diabetes mellitus tipo 2: um protocolo para uma revisão sistemática e meta-análise. **Medicine** vol. 99, p. 19, 2020.

WANG, X., et al. Associação entre vitamina D e doença hepática gordurosa não alcoólica / esteatohepatite não alcoólica: resultados de uma meta-análise. **Int J Clin Exp Med**. V. 8, n. 10, p. 17221-34, 2015.

WALEED AMMAR, et al. Cirurgia bariátrica e desfecho cardiovascular . BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In Stat Pearls. **Stat Pearls Publishing**, 2021. Coração do Egito. 2020 Out 2;72(1):67.

**APÊNDICE - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS
(TCUD)**

Eu, _____, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E A DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM CANDIDATOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**”, comprometo-me com a utilização dos dados contidos no **banco de dados do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da UFPE de acesso restrito**, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação em Comitê de Ética e Pesquisa.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados no banco, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

Declaro entender que é minha a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também é minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

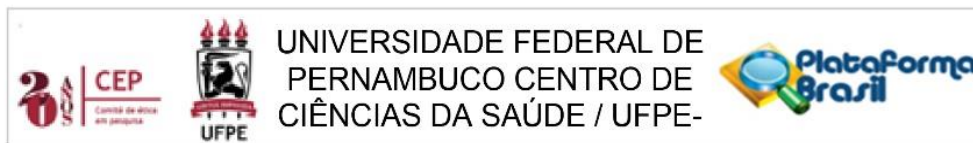
Por fim, comprometo-me com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que eu precise coletar informações serão submetidas a nova apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa.

A partir das informações acima, informo a necessidade de dispensado TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO para realização deste projeto tendo em vista que o mesmo utilizará somente dados secundários obtidos a partir do estudo de material já coletado para fins diagnósticos.

Recife, _____ de _____ de _____.

Assinatura do pesquisador responsável.

ANEXO A -PARECER CONSUBSTANCIADO CO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA (DHGNA) E OS NÍVEIS DE VITAMINA D EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

Pesquisador: ALVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 96116718.7.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.937.779

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1179944.pdf	17/08/2018 10:48:19		Aceito
Outros	TermodeCompromissoConfidencialidade.pdf	14/08/2018 19:35:49	ALVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ	Aceito
Outros	anuenciausodedados.pdf	14/08/2018 19:15:33	ALVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ	Aceito
Outros	lattesmembrodaequipe.pdf	14/08/2018 19:04:09	ALVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ	Aceito
Outros	lattespesquisadorprincipal.pdf	14/08/2018 19:03:37	ALVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.docx	14/08/2018 19:01:28	ALVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	14/08/2018 18:59:52	ALVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 25 de Outubro de 2018

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br