



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG
FACULDADE DE MEDICINA - FAMED



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - PPGCS

PÂMELA MILANO GEHRES

**PERFIL DE PACIENTES COM NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D DOSADOS EM
UMA UNIDADE DE CLÍNICA MÉDICA**

RIO GRANDE

2024

PÂMELA MILANO GEHRES

**PERFIL DE PACIENTES COM NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D DOSADOS EM
UMA UNIDADE DE CLÍNICA MÉDICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Rio Grande como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Edison Luiz Devos Barlem

RIO GRANDE

2024

Ficha Catalográfica

G311p Gehres, Pâmela Milano.

Perfil de pacientes com níveis séricos de vitamina D dosados em uma unidade de clínica médica / Pâmela Milano Gehres. – 2024. 45 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Rio Grande/RS, 2024.

Orientador: Dr. Edison Luiz Devos Barlem.

1. Vitamina D 2. Hipovitaminose D 3. Doenças Metabólicas
4. Pesquisa Quantitativa 5. Doenças Infecciosas I. Barlem, Edison
Luiz Devos II. Título.

CDU 616

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

PÂMELA MILANO GEHRES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Rio Grande como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Edison Luiz Devos Barlem

**PERFIL DE PACIENTES COM NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D DOSADOS EM
UMA UNIDADE DE CLÍNICA MÉDICA**

Banca examinadora:

Prof. Dr. Edison Luiz Devos Barlem - Orientador

Prof. Dr. Linjie Zhang - FURG

Prof.(a) Dr.(a) Rosemary Silva da Silveira - FURG

Prof.(a) Dr.(a) Silvana Cogo – UFSM – Externo

Prof. Dr. Flávio Manoel da Silva Junior – FURG - Suplente



Programa de
Pós-Graduação
em Ciências da Saúde
Universidade Federal do Rio Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA DA SESSÃO DE DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA

A banca examinadora, designada pela Portaria nº 486/2024 de 01 de março de dois mil e vinte e quatro, em sessão presidida e registrada pelo orientador Prof. Dr. Edison Luiz Devos Barlem, reuniu-se no dia quatro de março de dois mil e vinte e quatro, às quatorze horas, por meio de videoconferência (<https://us02web.zoom.us/j/85332840708>), para avaliar a Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, intitulada: "Perfil de pacientes com níveis séricos de Vitamina D dosados em uma Unidade de Clínica Médica." da mestranda Pâmela dos Santos Milano. Para o início dos trabalhos, o Senhor Presidente procedeu à abertura oficial da sessão, com a apresentação dos membros da banca examinadora. A seguir, prestou esclarecimentos sobre a dinâmica de funcionamento da sessão, concedendo o tempo de até 30 (trinta) minutos para a apresentação da dissertação pelo mestrando, que iniciou às 14 horas e terminou às 14 horas e 30 minutos. Após a apresentação, passou a palavra aos membros da banca examinadora, para que procedessem à arguição e apresentassem suas críticas e sugestões. Ao término dessa etapa de avaliação, de acordo com os membros da banca examinadora, a dissertação de mestrado avaliada foi APROVADA.

Rio Grande, 04 de março de 2024.

Prof. Dr. Edison Luiz Devos Barlem (Orientador – FURG)

 Documento assinado digitalmente
SILVANA CASTRIS-0040
Data: 04/03/2024 12:08:04 -0500
Verifique em <https://verifica.fg.gov.br>

Profa. Dra. Silvana Cogo (Externo – UFSM)



Prof. Dr. Linjie Zhang (Titular – FURG)

Profa. Dra. Rosemary Silva da Silveira (Titular – FURG)

 Documento assinado digitalmente
ROSEMARY SILVA DA SILVEIRA
Data: 04/03/2024 09:30:24 -0500
Verifique em <https://verifica.fg.gov.br>

Prof. Dr. Flavio Manoel da Silva Junior (Suplente – FURG)

 Documento assinado digitalmente
EDISON LUIZ DEVOS BARLEM
Data: 04/03/2024 12:08:04 -0500
Verifique em <https://verifica.fg.gov.br>

CIENTE: Pâmela dos Santos Milano
Mestranda Pâmela dos Santos Milano

 Documento assinado digitalmente
FLAVIO MANOEL RODRIGUES DA SILVA JUNIOR
Data: 04/03/2024 10:02:09 -0500
Verifique em <https://verifica.fg.gov.br>

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me manteve até aqui, minha segurança e força para seguir em frente.

Meus pais, Eber e Verenice, que sempre me incentivaram e apoiaram em cada projeto, que oram por mim e se fazem presentes em cada momento da minha vida, mesmo morando em cidade diferente da que resido atualmente.

Ao professor Edison Barlem, que aceitou me orientar, e se mostrou um grande parceiro nessa caminhada durante o mestrado.

À professora Rosemary Silveira, minha orientadora na graduação, uma pessoa e profissional a quem admiro e tenho como inspiração nessa jornada como enfermeira, acreditou em mim e me incentivou a crescer, a isso tenho uma enorme gratidão.

Meu noivo, Luiz Felipe, por todo carinho e compreensão nos momentos mais desafiadores.

À Tainara Steffens, doutoranda e colega do programa de pós-graduação com quem pude dividir muitos dias de estudo e coletas de dados, descobri uma amiga no mestrado.

Maria Beatriz e Jaqueline, minhas amigas, pessoas que acreditam, torcem e cooperam para que todos ao seu redor cresçam, suas palavras de incentivo foram muito importantes nessa caminhada.

Balto, alegria da nossa casa, escudeiro fiel e amoroso.

À banca examinadora, pelas suas ricas contribuições, pela forma gentil e respeitosa com que assinalaram os pontos que precisariam ser melhorados para que este estudo pudesse ter andamento e fosse concluído.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pela oportunidade de alcançar esse título tão sonhado.

Todos os homens têm medo, mas o bravo repele seu medo e avança, por vezes
rumo a morte, mas sempre rumo a vitória.
(Lema da Guarda do Rei na Grécia antiga)

PERFIL DE PACIENTES COM NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D DOSADOS EM UMA UNIDADE DE CLÍNICA MÉDICA

RESUMO

A vitamina D tem sua importância destacada por participar da regulação da homeostasia do metabolismo cálcio-fósforo e mineralização óssea, entretanto, novos estudos evidenciam sua interação com as mais diversas células do corpo humano, o que contribui para que mais funções sejam relacionadas a esse pró-hormônio. Contudo, mesmo diante de evidências bastante relevantes, ainda se observa que grande parte da população mantém níveis abaixo do adequado. Objetivo: investigar a prevalência de nível sérico baixo de vitamina D e patologias associadas em pacientes que dosaram a vitamina D e que estiveram internados em uma unidade clínica de um hospital universitário no sul do Brasil. Metodologia: pesquisa observacional, retrospectiva, utilizando dados secundários. A coleta e análise dos dados ocorreu no período de janeiro e fevereiro de 2024. Foram avaliados prontuários físicos de pacientes internados na unidade de clínica médica, de um hospital universitário do sul do Brasil nos anos de 2020 e 2021. A classificação dos níveis de vitamina D para a população brasileira são: ≥ 20 ng/mL: normal/desejável para a população saudável; entre 30 a 60 ng/mL para os grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com distúrbios ósseos, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos; 10 a 20 ng/mL: baixo, menor do que 10 ng/mL: muito baixo. Resultados: A dosagem total de vitamina D foi realizada em $n=2049$ pacientes, incluídos no estudo 106 pacientes, (68,9%) eram do sexo feminino, e (50%) com idade de 60 anos ou mais, (66%) eram de cor de pele branca, (67%) tinham de duas a cinco comorbidades; (52,8%) tinham Hipertensão Arterial Sistêmica, (36,8%) tinham Diabetes; e os motivos de internação mais frequentes foram as doenças infecciosas (48,1%). A prevalência de níveis séricos baixos foi de (82,1%), destes, a maioria era idoso, com sobrepeso (32,2%), e faziam parte do grupo de risco (94,3%), tinham hipertensão arterial sistêmica (52,9%), e diabetes mellitus (40,2%). Conclusão: Diante disso, percebe-se que os dados encontrados estão alinhados com a maioria dos estudos atuais relacionados ao status da vitamina D para a população, foi notado, portanto, que há uma necessidade de que seja dosada com certa periodicidade, principalmente em pessoas com doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica e diabetes, idosos, mulheres, brancos e pessoas com sobrepeso, objetivando corrigir níveis inadequados, evitando assim, acontecimentos mais graves advindos de longos períodos com níveis séricos abaixo do desejado.

Palavras-chave: Vitamina D. Hipovitaminose D. Doenças Metabólicas. Pesquisa Quantitativa. Doenças Infecciosas

SUMMARY

Vitamin D is important because it participates in the regulation of hemostasis, calcium-phosphorus metabolism and bone mineralization. However, new studies show its interaction with the most diverse cells in the human body, which contributes to more functions being related to this prohormone. However, even in the face of very relevant evidence, it is still observed that a large part of the population maintains levels below adequate. Objective: to investigate the prevalence of low serum vitamin D levels and associated pathologies in patients who measured vitamin D and who were hospitalized in a clinical unit of a university hospital in southern Brazil. Methodology: observational, retrospective research, using secondary data. Data collection and analysis took place in January and February 2024. Physical records of patients admitted to the medical clinic unit of a university hospital in southern Brazil in 2020 and 2021 were evaluated. The classification of vitamin D levels for the Brazilian population are: ≥ 20 ng/mL: normal/desirable for the healthy population; between 30 and 60 ng/mL for risk groups such as the elderly, pregnant women, patients with bone disorders, secondary hyperparathyroidism, inflammatory diseases, autoimmune diseases and chronic kidney disease and pre-bariatric patients; 10 to 20 ng/mL: low, less than 10 ng/mL: very low. Results: Total vitamin D levels were measured in 2049 patients, of which 106 were included in the study, (68.9%) were female, (50%) were 60 years of age or older, (66%) were white, (67%) had two to five comorbidities; (52.8%) had systemic arterial hypertension, (36.8%) had diabetes; and the most frequent reasons for hospitalization were infectious diseases (48.1%). The prevalence of low serum levels was (82.1%), of which the majority were elderly, overweight (32.2%), and were part of the risk group (94.3%), had systemic arterial hypertension (52.9%), and diabetes mellitus (40.2%). Conclusion: Given this, it is clear that the data found are in line with most current studies related to the status of vitamin D for the population. It was therefore noted that there is a need for it to be measured periodically, especially in people with chronic diseases such as systemic arterial hypertension and diabetes, the elderly, women, whites, and overweight people, with the aim of correcting inadequate levels, thus avoiding more serious complications arising from long periods with serum levels below the desired level.

Descriptors: Vitamin D. Hypovitaminosis D. Metabolic Diseases. Quantitative research. Infectious Disease Medicine

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1: Perfil dos participantes pela classificação de vitamina D normal e Vitamina D baixa, dos pacientes do Hospital Universitário (2020-2021)

Figura 1: Fluxograma de seleção de prontuários.

Quadro 1: Tamanho de efeito das variáveis com a classificação de vitamina D.

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)₂ D₃ - 1,25-di-hidroxicolecalciferol
7- DHC - 7- Desidrocolesterol
NK – Células Natural Killer
IL- 2 – Interleucina 2
INF γ – Interferongama
TNF – Fator de Necrose Tumoral
IL-6 – Interleucina 6
Tregs – Células T Reguladoras
Th1 – Linfócitos T Helper 1
Th2 – Linfócitos T Helper 2
SAF – Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo
DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
IC – Insuficiência Cardíaca
SM – Síndrome Metabólica
Covid-19 – Corona Virus Disease 2019
SIRT 1 – Sirtuína
PTH – Paratormônio
VDR – Receptor de Vitamina D
SARS-CoV-2 - Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
ECA – Enzima Conversora de Angiotensina
ACE-2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
DB – Doença de Behçet
Cyp27b1 - Citocromo P450 Família 27 Subfamília B membro1
PPAS – Proliferador de Peroxissoma
DAC – Doença Arterial Coronariana
LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 JUSTIFICATIVA	8
3 REVISÃO DE LITERATURA	10
4 METODOLOGIA	18
4.1 TIPO DE PESQUISA	18
4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	18
4.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO	19
4.4 COLETA DE DADOS.....	20
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	21
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	21
4.7 SEGURANÇA E MONITORAMENTO DOS DADOS	22
ARTIGO	28
CONCLUSÕES	38
APÊNDICE	42
GUIA PARA COLETA DE DADOS.....	42
ANEXO I	43
FOLHA DE ROSTO CEP – FURG.....	43
ANEXO II	44
CARTA DE ANUÊNCIA	44

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D ou 1,25-dihidroxitamina D3 foi isolada pela primeira vez por Kodicek e Norman e sua estrutura identificada por Holick no ano de 1971. É considerada um pró-hormônio secosteroide lipossolúvel, derivado o 7-deidrocolesterol e foi, por muitos anos, considerado um fator capaz de curar o raquitismo, desordem caracterizada por desmineralização óssea e deformidades esqueléticas, sendo, portanto, associada a mineralização óssea e a regulação da homeostasia do metabolismo cálcio-fósforo (JORGE, et al.; 2018).

No entanto, estudos recentes têm demonstrado a ação da vitamina D em vários tecidos e sistemas do corpo humano, além dos já conhecidos, como o sistema vascular, muscular, imunológico, contribuindo para o funcionamento e regulação de suas funções (JORGE, et al., 2018; WU; HE, 2018; SHIRVANI, et al., 2019; BELLAN, et al., 2020; LATIC; ERBEN, 2020).

A partir desse entendimento acerca das implicações que a vitamina D tem sob as mais diversas células, níveis séricos inadequados têm sido relacionados a patologias não musculoesqueléticas, como o “câncer (cólon, próstata e mama), doenças autoimunes e inflamatórias (esclerose múltipla, doença de Crohn”, Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídico (SAF), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) “depressão e doenças cardiovasculares (DCVs), como hipertensão arterial (HAS), doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca (IC)” Síndrome Metabólica (SM), além de favorecer o agravamento de pacientes com COVID-19 (JORGE, et al.; 2018, p.422; WU; HE, 2018; BELLAN, et al., 2020; CHIODINI, et al., 2021; LEE; KIM, 2021; THEIK, et al., 2021; KAUSER, et al., 2022).

Uma explicação para essa grande diversidade de funções diz respeito ao seu espectro de ação que corresponde a mais de 900 genes-alvos potenciais, representando cerca de 3% do genoma humano (JUNIOR et al. 2014; JORGE, et al.; 2018).

Baixos níveis de vitamina D são comumente encontrados na Europa e Oriente Médio, a deficiência de 25(OH)D sérica <50 nmol/L ou 20 ng/mL ocorre em menos de 20% da população no Norte da Europa, 30% a 60% na Europa Ocidental, Meridional e Oriental e até 80% nos países do Médio Oriente. E em mais de 10% dos europeus

ocorre a deficiência grave, valores de 25(OH)D sérica menores que 30 nmol/L ou 12 ng/mL (LÁBIOS, et al., 2019).

Um estudo realizado com adolescentes em vários países europeus descobriu que 80% das pessoas tinham níveis inadequados de vitamina D. Além disso, mais de 40% eram considerados deficientes ou gravemente deficientes. Isto é consistente com as estimativas da ingestão alimentar na Europa, onde a vitamina D é normalmente deficiente, e com o estado de vitamina D nas populações europeias, onde a deficiência de vitamina D é comum e mais prevalente em subgrupos de pele mais escura. Mesmo em países ao sul como a Índia, são comuns níveis baixos de vitamina D (ISMAILOVA; WHITE, 2022).

Para que a vitamina D seja sintetizada de forma eficaz na pele, o ângulo do sol deve estar acima de 45°. Como resultado, a produção de vitamina D não é possível acima de 45° de latitude (incluindo o Canadá e alguns países europeus) durante seis meses do ano, momentos em que a incidência solar é baixa. Infelizmente, a deficiência de vitamina D ainda é generalizada (ISMAILOVA; WHITE, 2022).

Dados de uma metanálise que avaliou estudos realizados entre os anos de 2000 e 2017 mostram que no Brasil a concentração média de vitamina D se encontra na faixa de 27 ng/ml (67,65 nmol/L), valor considerado insuficiente pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para pessoas consideradas do grupo de risco. A prevalência de deficiência foi de 28,16%, encontrada nas regiões Sul e Sudeste. A insuficiência foi de 45,26% e foi encontrada, principalmente, nas regiões Sudeste e Nordeste (PEREIRA-SANTOS, et al., 2018).

Diante dos dados apresentados e considerando a contradição existente entre as baixas taxas de vitamina D e países com alta exposição solar, mostra-se necessária a elaboração de estudos que evidenciem a importância clínica e um levantamento de dados sobre os níveis desse hormônio em populações com condições geográficas pouco favoráveis no que diz respeito ao potencial de exposição solar ao longo do ano, o que justifica a realização deste estudo. Neste sentido, através deste trabalho será possível obter informações locais sobre o status da Vitamina D, em ambos os sexos com diferentes idades, em amostras coletadas no mesmo intervalo de tempo, medidas com o mesmo método e com informações sociodemográficas pertinentes.

Diante do exposto, tem-se como questão norteadora desta pesquisa, quais os níveis séricos de vitamina D dosados em pacientes que foram internados na clínica médica?

2 JUSTIFICATIVA

Estudos tem demonstrado a relação da deficiência da Vitamina D com a perda mineral óssea, fraturas em idosos, doenças autoimunes, neurológicas, cardíacas e infecciosas (PARANHOS-NETO et al., 2019; BIVONA et al., 2021; ATAMANÜK et al., 2019).

Na população saudável brasileira, de três cidades, sendo Salvador, São Paulo e Curitiba, foi verificado que a maioria (15,3%) dos participantes apresentava deficiência de vitamina D ou insuficiência (50,7%), no período de 2020-2021, durante o verão (BORBA et al., 2023). E as maiores prevalências de deficiência de vitamina D foram observadas nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (PEREIRA-SANTOS, 2019).

Considerando que existem baixas taxas de vitamina D em populações diferentes, mesmo em locais e estação do ano que tenha alta exposição solar, e que a deficiência de vitamina D é prevalente em população saudável e não saudável, mostra-se necessária a investigação do perfil de pacientes da unidade clínica já que estão suscetíveis a doenças.

Portanto, este estudo contribuirá para entender o perfil de pacientes que mantém baixas dosagens de Vitamina D, e a partir disso, coletar este exame com mais periodicidade, evitando dessa forma que níveis inadequados se mantenham por muito tempo e tenham como consequência o surgimento ou agravamento de patologias.

Além disso, e esse conhecimento é imprescindível para o desenvolvimento adequado de políticas públicas de saúde que visem à prevenção e tratamento de hipovitaminose.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Analisar o perfil clínico dos pacientes internados em uma unidade clínica de um Hospital Universitário no Sul do Brasil que dosaram a vitamina D.

Objetivos específicos:

- Descrever os níveis de vitamina D e o perfil dos pacientes;
- Classificar a dosagem de vitamina D dos pacientes em deficiente, insuficiente e adequada;
- Apresentar as comorbidades e motivos de internação mais frequentes.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Fisiopatologia Vitamina D:

A forma biologicamente ativa, 1,25-di-hidroxicolecalciferol ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$), é resultado de vários processos no organismo, passando pela formação da vitamina D3 (colecalfiferol) e D2 (ergocalciferol) a partir da irradiação pelos raios solares do 7-desidrocolesterol (7-DHC) presente na pele, da conversão do colecalfiferol em 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol) que ocorre no fígado e por fim da formação do 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) nos túbulos proximais dos rins (GUYTON; HALL, 2011; FONSECA, 2015).

A síntese do calcitriol tem seu início nas camadas profundas da epiderme, na camada bilipídica das membranas celulares onde o precursor 7-DHC está armazenado. Os raios solares ultravioletas B (UVB) promovem a fotólise do 7-DHC induzindo à formação de uma molécula secosteroide, a pré-vitamina D3 que é “termoinstável e sofre reação de isomerização induzida pelo calor”, sendo convertida em vitamina D3. (JORGE, et al.; 2018, p. 423). No fígado, “as vitaminas D2 e D3 sofrem hidroxilação pelo citocromo P450 e dão origem à 25-hidroxivitamina D” e ao atingir os rins, a 25-hidroxivitamina D é convertida pela enzima 1α -hidroxilase em 1,25-di-hidroxivitamina D, que é a substância metabolicamente ativa da vitamina (JORGE, et al.; 2018, p. 423).

A ligação do metabolito ativo da vitamina D com seu receptor nuclear (VDR) presente no intestino, célula endotelial e muscular, neurônio, linfócito T, monócito, cardiomiócito, ilhota pancreática, aparelho justaglomerular, placenta e rins, dentre outras células e órgãos terá como efeito a ação sobre vários tecidos do corpo (FONSECA, 2015; JORGE, et al.; 2018).

Nesta revisão serão abordados os mecanismos de ação da Vitamina D nos diferentes sistemas do corpo humano.

Valores de referência

De acordo com os novos valores de referência da 25-hidroxivitamina D para a população brasileira, atualizados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, são recomendados valores acima de 20 ng/mL (50 nmol/L) para população saudável, com até 60 anos, entre 30

ng/mL (75 nmol/L) e 60 ng/mL (150 nmol/L) para pessoas de grupos de risco como: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com osteomalácia e raquitismo, osteoporose, hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e pré-bariátricos e, acima de 100 ng/mL há risco de toxicidade e hipercalcemia (KRATZ; SILVA; TENFEN, 2018).

Doenças do Sistema Imunológico:

A vitamina D está envolvida em diversos mecanismos fisiológicos, os principais são a mineralização óssea e a regulação da homeostasia do metabolismo cálcio-fósforo, contudo, pesquisas indicam um efeito imunomodulador, implicando diretamente no curso de doenças autoimunes, incluindo "lúpus eritematoso sistêmico" e outras alterações reumáticas (MARQUES et al., 2010, p. 67; CATARINO; CLARO; VIANA, 2016).

A vitamina D tem interação com o sistema imunológico por meio de sua ação sobre a "regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK)", modular a atividade dos neutrófilos, além de interagir no desenvolvimento de citocinas. Em relação a seus efeitos imunomoduladores, são destacados: "diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon gama (INF γ) e do fator de necrose tumoral (TNF)", além da "inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B". Seu nível abaixo do recomendado teria implicação na atividade das "células T-reguladoras (Tregs), causa distorção do equilíbrio Th1 / Th2 em direção a Th1" e dessa forma um comprometimento da função endotelial (MARQUES et al., 2010, p. 67; ADEEB, et al., 2017, p.2; CHIODINI, et al., 2021).

VDR (vitamin D receptor) é o nome dado a uma das "transcrições de ligação ao DNA, fatores da superfamília de receptores nucleares", esse receptor tem a propriedade de mediar e regular numerosos genes que governam o equilíbrio cálcio/fosfato, proliferação e diferenciação celular, resposta imunológica, tolerância à glicose e sensibilidade à insulina. Polimorfismos do gene VDR têm sido relacionados a uma maior vulnerabilidade a doenças autoimunes e auto inflamatórias, dentre os polimorfismos destacam-se para estudo "TaqI, BsmI, Apal e FokI", dentre estes, TaqI, Apal e FokI já foram associados à Doença de Behçet (DB), além disso, estudos

recentes evidenciaram que há uma diminuição na expressão do gene VDR em pacientes com esta patologia (ADEEB, et al., 2017; SHIRVANI, et al., 2019, p. 309; KAUSER, et al., 2022).

Doenças Cardiometabólicas:

Níveis séricos de vitamina D apresentam-se inversamente proporcionais ao risco do desenvolvimento de Síndrome Metabólica, isso se deve ao fato de que uma hipovitaminose poderia aumentar o risco de intolerância a glicose, influenciando, assim, a sensibilidade a insulina ou a função das células β pancreáticas. A vitamina D é essencial para a secreção de insulina não só por acelerar a capacidade biossintética das células β , mas também facilitar a síntese de insulina a partir da pró-insulina (LEE; KIM, 2021, p.340).

Outra via descrita mostra que níveis adequados de vitamina D são imprescindíveis para manter o cálcio extracelular fora das células e o influxo de cálcio para dentro das células para a secreção de insulina. Outra função importante da vitamina D, está relacionada a adipogênese e hiperlipidemia, pessoas com deficiência de vitamina D apresentam diminuição de sirtuína (SIRT)-1, “que estimula a lipólise e inibe a adipogênese pela desacetilação do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma” (LEE; KIM, 2021, p.340).

Outro fator importante relacionado a deficiência de vitamina D diz respeito à redução da absorção de cálcio no intestino e conseqüentemente a diminuição das concentrações séricas de cálcio; em contrapartida, esses baixos níveis de cálcio estimulam a secreção de PTH para equilibrar esses índices, no entanto, o hiperparatireoidismo resultante tem muitos malefícios em alguns fatores cardiometabólicos, através de um aumento na quantidade de cálcio nos cardiomiócitos e musculatura lisa dos vasos, as alterações no músculo cardíaco se referem a torna-lo mais endurecido, e nos vasos, levando a contração muscular, o que tem por conseqüência a hipertensão arterial (BAHRAMI, et al., 2020; LEE; KIM, 2021).

O gene Cyp27b1 que codifica a enzima que converte 25(OH)D em 1,25(OH)₂D, “é expresso em tecido adiposo e a vitamina D inibe a adipogênese por meio de um mecanismo competitivo envolvendo receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) e VDR” indicando que quanto maior a expressão de VDR, menor

a adipogênese mediada por PPAR e menor a população de “adipócitos clonais mitóticos” (KAUSER, et al., 2022, p.10).

A vitamina D que é solúvel em gordura, tem no tecido adiposo corporal um reservatório e assim é distribuída pelo corpo. Em pessoas obesas, nas áreas visceral e subcutânea, a vitamina D é retida o que diminui sua biodisponibilidade. A sinalização VDR pode desempenhar um papel essencial na secreção de insulina induzida por glicose. A inflamação crônica de baixo grau, comum em indivíduos obesos devido a uma elevação da produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e adipócitos, é outro agente importante na obesidade e resistência à insulina o que afeta o sistema imunológico. A vitamina D reduz a liberação de quimiocinas e citocinas de adipócitos, bem como a quimiotaxia de monócitos (KAUSER, et al., 2022).

Doenças no Sistema Respiratório:

Segundo Chiodini, et al. (2021), na admissão hospitalar, pacientes com diagnóstico de COVID-19, que apresentam insuficiência ou deficiência de vitamina D (incluindo deficiência grave) têm um risco aumentado de desconforto respiratório e morte por insuficiência respiratória ou outras complicações durante a internação, além de maior risco de contrair a infecção.

A vitamina D, a partir do seu receptor VDR, parece estar envolvida diretamente na regulação de algumas vias envolvidas na progressão e gravidade da SARS-CoV-2. A modulação de uma possível resposta excessiva do linfócito T helper 1 (Th1) teria a capacidade de “neutralizar a tempestade de citocinas” que leva ao acometimento pulmonar e à progressão da doença para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Outra via de ação em que a vitamina D atua, está relacionada a um efeito modulador na atividade dos neutrófilos, minimizando sua ativação e recrutamento no pulmão, dessa forma, reduzindo o dano alveolar observado nos casos de COVID-19. Dessa forma, a vitamina D também teria a ação de proteger a integridade do epitélio pulmonar e favorecer o reparo epitelial (CHIODINI, et al., 2021).

O calcitriol, metabólito ativo da vitamina D, através do seu efeito sobre a expressão das enzimas conversoras de angiotensina (ECAs), exerce papel protetor no Sistema Renina-angiotensina, o que tem considerável importância local,

considerando-se que, segundo estudos, o ACE-2 é o principal receptor para infecções por SARS-coV-2. Por fim, um nível sérico adequado de vitamina D pode neutralizar um estado pró-trombótico, o que consequentemente, reduziria o desenvolvimento de trombose pulmonar e sistêmica, eventos que se mostraram comuns em pacientes que adquiriram as formas graves de COVID-19. (CHIODINI, et al., 2021)

Além da relação com o COVID19, segundo a literatura a vitamina D estimula a autofagia, que emergiu como um importante mecanismo para controlar patógenos intracelulares como o M. tuberculosis. (ISMAILOVA; WHITE, 2022).

Doenças Cardiovasculares:

Além das alterações já mencionadas, outros efeitos não calcêmicos da vitamina D compreendem ação sobre a função endotelial e aterosclerose, efeito anti-inflamatório, melhora da função muscular, “estímulo à secreção de insulina e menor risco de diabetes”, inibição da produção de renina com consequente menor risco de hipertensão arterial e “efeito antiproliferativo” por inibir a “diferenciação celular, angiogênese e regular apoptose” (FONSECA, 2015).

Estudos in vitro evidenciam que a ativação do VDR leva a “formação de óxido nítrico na célula endotelial, regula proliferação, migração, mineralização e trombogênese nas células musculares lisas vasculares”. O VDR ligado com 1,25-diidroxivitamina D, a forma ativa da vitamina D, suprime a expressão do gene da renina, e os agonistas do VDR exibiram efeitos protetores na pressão sanguínea e no tecido cardíaco (FONSECA, 2015, p. 3; LEE; KIM, 2021)

Além disso, baixos níveis séricos de vitamina D são comumente encontrados em pacientes com Síndrome Antifosfolípide primária (SAFP) que apresentam trombose, o que pode indicar que uma dosagem insuficiente de vitamina D seria um fator contribuinte para a ocorrência do processo trombótico. A propriedade antitrombótica da Vitamina D se daria pela propriedade de regular positivamente a trombomodulina e negativamente o Fator Tecidual (WU; HE, 2018; BELLAN, et al., 2020).

Depressão:

Outra evidência importante relacionada a vitamina D diz respeito a associação da vitamina D com sintomas depressivos e mau funcionamento físico, que é dada pela presença da enzima ativadora 1α -hidroxilase (CYP27B1) que transforma a 25(OH)D em 1,25-dihidroxitamina e seu receptor (VDR) em áreas do cérebro, como hipocampo, hipotálamo e cerebelo, e a presença de $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$ e VDR em células musculares. Além disso, a $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$ facilita a produção de serotonina no cérebro conferindo um efeito protetor e estimulante geral no tecido cerebral e muscular, enquanto a deficiência grave de vitamina D pode causar miopatia (PORTO; SILVA; SOUGEY, 2019).

Epidemiologia:

Diante das novas pesquisas envolvendo o papel fisiológico e os benefícios da vitamina D no organismo, foi verificado que grande parte da população mundial mantinha níveis insatisfatórios do hormônio, abaixo de 20 ng/mL, tornando esta uma das deficiências nutricionais mais comuns (LATIC; ERBEN, 2020).

Em países como o Brasil, Dinamarca e Alemanha as taxas de hipovitaminose D chegam a valores superiores a 50%. No mundo, estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas sofram com índices abaixo do adequado (JORGE, et al.; 2018; WU; HE, 2018; LATIC; ERBEN, 2020; LEE; KIM, 2021).

Para explicar esses baixos índices, estudos indicam alguns fatores de risco tais como: menor exposição ao sol, hábitos alimentares, uso de protetores solares com fator de proteção elevado, idade avançada, localização mais distante da linha do Equador, pele negra, poluição do ar, tabagismo, ingestão de álcool, má-absorção de alimentos (síndromes disabsortivas), medicamentos (anticonvulsivantes, glicocorticoides) e doença renal e hepática (JORGE, et al.; 2018; LEE; KIM, 2021).

Suplementação:

A suplementação, segundo estudos, em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) poderia suprimir a produção dos níveis de PTH, regulação da

pressão diastólica, melhora do perfil lipídico em obesos, diminuição dos níveis de absorção de ácidos graxos e formação de LDL, colesterol total e triglicerídeos em pacientes diabéticos, diminuição da circunferência e obesidade abdominal supressão da via da renina angiotensina, oxidação mitocondrial e metabolismo de fosfolípidios; aumento da atividade da lipoproteína lipase, sensibilidade periférica à insulina e melhora da função das células β pancreáticas; diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias e da atividade do sistema renina -angiotensina-aldosterona (BAHRAMI, et al., 2020; THEIK, et al., 2021; QI, et al., 2022).

Contudo, diante da crescente investigação sobre suplementação de vitamina D surgiram muitas controvérsias, estudos mostram uma associação com a redução significativa na mortalidade por câncer, redução na mortalidade por cancro em 15%, redução na mortalidade por COVID19. No entanto, não se observou diferença significativa na mortalidade por doenças cardiovasculares e cerebrovasculares ou cardíacas isquêmicas, diabetes mellitus, demência nem ainda foi significativamente associada a mortalidade total. O benefício pode ser observado em participantes que receberam suplementação de vitamina D3, não vitamina D2, o que pode ser explicado pela diferença no aumento das concentrações de 25 hidroxivitamina D, a vitamina D3 aumenta o nível sérico de forma mais eficiente (ZHANG et al., 2019; OKOSHI, et al., 2021).

Já outros estudos mostram que a suplementação de vitamina D3 é o tipo mais amplamente empregado e tem um efeito clinicamente acentuado de reduzir a mortalidade por todas as causas em 5%. Além da sua implicação em mortalidade, pesquisas revelam que o VDR nuclear muscular aumentou em 30% o tamanho das fibras musculares em mulheres idosas (idade média de 78 anos) que tomaram vitamina D por via oral a uma taxa de 4.000 UI/dia durante 4 meses. Outra pesquisa mostrou uma melhoria na força muscular dos membros superiores e inferiores em participantes saudáveis entre os 18 e 40 anos de idade. Isso mostra que os benefícios da suplementação de vitamina D não se limitam aos idosos e frágeis; (UCHITOMI; OYABU; KAMEY, 2020; OKOSHI, et al., 2021).

A suplementação de vitamina D, pelo menos para idosos e pacientes com baixos níveis séricos de vitamina D, pode ajudar na prevenção contra a infecção por COVID-19 e o curso grave da doença. (ISMAILOVA; WHITE, 2022). As quantidades recomendadas são: 600 UI para menores de 70 anos; 800 UI para maiores de 71 anos (UCHITOMI; OYABU; KAMEY, 2020)

De acordo com a Fundação Internacional de Osteoporose, a ingestão dietética de vitamina D de 800 a 1.000 UI/dia é necessária para prevenir quedas e fraturas ósseas em mulheres idosas (UCHITOMI; OYABU; KAMEY, 2020). Segundo a diretriz da National Osteoporosis Society, é recomendado o tratamento da deficiência sintomática de vitamina D, ou quando o tratamento está prestes a ser iniciado com um agente anti-reabsortivo potente, como zoledronato ou densosumabe, com uma dose de carga fixa de vitamina D.

O tratamento é administrado separadamente, semanalmente ou doses diárias acima de 6–10 semanas: 50.000 UI/semana durante 6 semanas, um total de 300.000 UI; 40.000 UI/semana durante 7 semanas, totalizando 280.000 UI; 4.000 UI/dia durante 10 semanas, um total de 280.000 UI. Doses de manutenção de 800–2.000 UI ou 4.000 UI diariamente ou, ocasionalmente, administradas diariamente ou intermitentemente em altas doses. Quando a correção da vitamina D for menos urgente ou na co-prescrição de agentes antirreabsortivos, a diretriz recomenda iniciar a terapia de manutenção sem a dose de ataque (RAMASAMY, 2020).

Espera-se que o status de vitamina D em longo prazo seja um parâmetro clínico muito mais preciso, confiável, o que deve ser obtido através de mais estudos aprofundados sobre essa temática tão relevante e indicando assim que é necessário cautela em relação à suplementação em longo prazo. A variação genética no metabolismo da vitamina D pode dar origem ao conceito de resposta personalizada à vitamina D e novas pesquisas destacam a importância da medicina personalizada (ZHANG et al., 2019; RAMASAMY, 2020; OKOSHI, et al., 2021).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

Este é um estudo observacional, com abordagem retrospectiva, com uso dados secundários, buscando identificar informações factuais nos prontuários a partir de questões e hipóteses relacionadas a dosagem de vitamina D de pacientes de uma Unidade de Clínica Médica (UCM) de um Hospital Universitário do Sul do Brasil, correlacionando seus níveis com as possíveis patologias apresentadas pelos pacientes.

Foram utilizados prontuários físicos no período de 2020 e 2021 como fontes de informações. No ano de 2022 houve uma mudança no sistema usado para armazenamento dos dados dos pacientes no hospital, por este motivo, foram usados somente prontuários físicos disponibilizados pelo Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico (SAME).

A investigação quantitativa teve como objetivo trazer à luz dados, indicadores e tendências observáveis, fundamentando-se em análises estatísticas de dados quantitativos adquiridos principalmente por meio de investigação e experimentação, concentra-se em testar a validade das hipóteses colocadas pelo pesquisador para detectar as relações causais de um fenômeno específico e encontrar leis para prevê-lo (BARROGA, et al.; 2023)

A pesquisa descritiva buscou exhibir factualmente comparações e interpretações de descobertas com base em análises das características, progressão ou relações de um dado fenômeno (LESKO; FOX; EDWARDS, 2022)

4.2 Local do estudo

Esta pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Clínica Médica (UCM) de um Hospital Universitário do Sul do Brasil, vinculado a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). O HU é um hospital referência em média e/ou alta complexidade, atendendo 22 municípios em diversas especialidades e serviços. Possui um total de 231 leitos vinculados ao SUS.

A UCM possui 49 leitos de pacientes adultos, destinados à: Gastroenterologia, Endocrinologia, Oncologia, Pneumologia, Nefrologia, Hematologia, Dermatologia, Reumatologia, Infectologia, Geriatria, Hepatologia, Neurologia e Cardiologia. Os leitos são dispostos em oito enfermarias conjuntas com quatro camas cada; quatro enfermarias com capacidade para dois pacientes cada; uma enfermaria com três leitos; e seis isolamentos individuais.

A média mensal de internação na unidade é de 90 pacientes e o perfil, atualmente, é de portadores de doenças crônicas, a maioria dos pacientes tem alta dependência, com média de 20 a 27 dependentes parcial ou totalmente da equipe de Enfermagem. Desse total, uma grande taxa se encontra em cuidados paliativos ou são pacientes com doenças infectocontagiosas, importante destacar que o Hospital é referência para o tratamento de HIV/aids na região.

Foi selecionada a UCM, dentre as várias unidades do Hospital, devido diversidade de patologias tratadas no setor, objetivando inferir que a vitamina D teria relação com os mais variados acometimentos e comorbidades.

4.3 Participantes do estudo

A pesquisa foi realizada a partir de uma busca ativa nos prontuários físicos de pacientes internados na Unidade de Clínica Médica (UCM) no período de 2020 e 2021. Foram selecionados esses dois anos para análise dos prontuários devido a relação que muitos artigos trazem entre deficiência de vitamina D e acometimentos mais graves da COVID-19, principalmente em pacientes com patologias prévias.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes da UCM que dosaram os níveis de vitamina D no período mencionado e excluídos os internados em outras unidades.

4.4 Coleta de dados

A coleta dos dados ocorreu no período de janeiro e fevereiro de 2024, através da busca ativa nos prontuários físicos. Inicialmente, foi contatado o Laboratório de Análises Clínicas do HU para verificar os pacientes que dosaram a vitamina D neste período. A lista de pacientes fornecida pelo laboratório apresentava um número total de solicitações, ou seja, todos os pacientes que tiveram seu nível sérico de vitamina D dosado, tanto da UCM quanto em todos os outros setores do Hospital.

A partir dessas informações obtidas, foi feito um cruzamento de dados com os registros de pacientes de cada unidade, no período de 2020 e 2021. Após esse cruzamento realizado pelo setor de estatística, surgiu uma lista com o total de pacientes que tiveram sua coleta do exame de vitamina D analisado pelo laboratório Pardini e que foram internados na UCM. A lista fornecida pelo setor de estatística continha 2049 pacientes, destes, 1576 não tinham identificação de qual unidade pertenciam, os 473 restantes pertenciam a outros setores, deste total, somente 129 foram internados na clínica médica.

Destes 129, 22 eram pacientes que tinham seu exame de vitamina D coletado mais de uma vez. Restaram 107 pastas a serem avaliadas, 1 das pastas não foi localizada pelo SAME. Sendo, portanto, avaliadas 106 pastas de pacientes que foram internados na UCM.

Posteriormente realizou-se a busca ativa nos seus prontuários. Para tal, foi elaborado um guia que norteava a coleta dos dados, com as variáveis para interesse do estudo, são elas: iniciais do nome dos pacientes, internação mais próxima da coleta do exame, sexo, idade, índice de massa corporal, ocupação, motivos de internação, comorbidades, procedência da solicitação do exame e nível sérico dosado e suplementação de Vitamina D.

A partir desses dados, foi identificado o perfil desses pacientes, feita uma classificação dos valores de 25(OH)D em deficiente (abaixo de 20 ng/ml), insuficiente (abaixo de 30 ng/ml) e adequado (acima de 31 ng/ml), usando para essa análise os novos valores de referência da vitamina D, atualizados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Esses dados foram organizados em tabelas para identificar o percentual de pacientes com dosagem abaixo do desejado e assim, fazer as relações com patologias apresentadas.

4.5 Análise dos dados

Para a análise quantitativa foi realizado um levantamento documental nos prontuários e organização dos dados obtidos de modo minucioso e construído um banco de dados no software Statistical Package for Social Science (SPSS, IBM) Statistics 29.0.2.0, o nível de significância $p < 0,05$ foi estabelecido como referência, os dados foram apresentados através da análise de frequência e percentuais, sendo exibidos em forma de tabelas.

A amostra foi dividida em dois grupos, de acordo com a classificação do nível sérico de vitamina D: em vitamina D baixa ou inadequada e Vitamina D normal ou adequada, cada grupo teve seus valores comparados a partir dos testes: o χ^2 de Pearson para as variáveis nominais, exigindo-se que todas as células deveriam possuir contagens esperadas acima de 5; e, quando estes foram inferiores ao necessário foi aplicado o teste exato de Fisher entre as variáveis com o mesmo número de categorias e a Razão de Verossimilhança nas demais. A intensidade das relações foi medida a partir do tamanho de efeito, utilizando-se o Phi (ϕ) para as variáveis nominais (FIELD, 2009).

Para o tamanho de efeito, foi considerado o proposto por Cohen: pequeno $> 0,10$; moderado $> 0,30$ e grande $\geq 0,50$ (COHEN, 1992).

Os procedimentos estatísticos possibilitaram à pesquisadora organizar, interpretar e transmitir informações numéricas sendo a estatística descritiva utilizada para sintetizar e descrever os dados.

4.6 Aspectos éticos

Os aspectos éticos foram respeitados conforme as recomendações da Resolução N° 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde - CNS (BRASIL, 2016) que normatizou a Ética na Pesquisa na área de Ciências Humanas e Sociais. Este estudo foi submetido à avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa na Área da Saúde local sob o parecer CAAE 75651523.7.0000.5324. Posteriormente, após

aprovação do Comitê, foi submetido à avaliação e aprovação da Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do HU.

Todos os pacientes, cujos prontuários foram usados para coleta dos dados tiveram sua privacidade e sigilo respeitados, bem como a confidencialidade das informações obtidas.

4.7 Segurança e Monitoramento dos dados

Os dados obtidos através do estudo ficarão armazenados em arquivo digital de computador em sala na ala acadêmica do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa Jr. Furg/Ebserh, por no mínimo 5 anos, sob responsabilidade do Prof. Dr. Edison Luiz Devos Barlem (53) 991430648. Os resultados do estudo, após análise, serão divulgados através da publicação de artigos em revistas científicas ou apresentação de trabalhos para acesso da comunidade e também da instituição onde os dados foram obtidos.

Resultados

Esse capítulo será apresentado sob forma de artigo que atende aos objetivos propostos na presente dissertação. Foi elaborado com o seguinte título: “Vitamina D e sua relação com patologias clínicas apresentadas por pacientes internados em uma unidade clínica de um Hospital Universitário no Sul do Brasil: um estudo descritivo” que teve como objetivo descrever o perfil de pacientes que foram internados na Unidade de Clínica Médica nos anos de 2020 e 2021 e tiveram seu nível sérico de Vitamina D dosado, durante a internação ou acompanhamento ambulatorial após a alta.

REFERÊNCIAS

- ATAMAÑUK, A.N.; LITEWKA, D.F.; BARATTA, S.J. Vitamin D deficiency among patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* V.19, 2019. DOI:org/10.1186/s12890-019-1011-7. Disponível em: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-019-1011-7>. Acesso em: 28 fev 2024.
- ADEEB, F. *et al.* High Vitamin D Levels May Downregulate Inflammation in Patients with Behçet's Disease. **International Journal of Inflammation**. V. 2017, p. 1-7. 2017. DOI: 10.1155/2017/8608716 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474237/>. Acesso em: 15 fev. 2021.
- BAHRAMI, L. S. *et al.* "Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis." **Scientific reports** vol. 10, p.1, 2020. doi:10.1038/s41598-020-69762-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737345/>. Acesso em: 06 jun. 2023.
- BARROGA, E. *et al.* Conducting and Writing Quantitative and Qualitative Research. **J Korean Med Sci**. V. 37, p. 1-16. 2023. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e291. Disponível em: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2023.38.e291>. Acesso em: 02 dez. 2023.
- BELLAN, M. *et al.* Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. **Nutrients**. V. 12, n. 3, p. 1-30. 2020. DOI: 10.3390/nu12030789. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146294/>. Acesso em: 13 fev. 2021.
- BIVONA, G. *et al.* "Vitamina D sérica como biomarcador em doenças autoimunes, psiquiátricas e neurodegenerativas" **Diagnóstico** V.12, nº 1: 130. 2022 DOI: org/10.3390/diagnostics12010130, Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/1/130>. Acesso em: 28 fev.2024
- BORBA, V. Z. C. *et al.* Epidemiology of Vitamin D (EpiVida) A Study of Vitamin D Status Among Healthy Adults in Brazil, **Journal of the Endocrine Society**, V.7, 2023, DOI:org/10.1210/jendso/bvac171. Disponível em: <https://academic.oup.com/jes/article/7/1/bvac171/6811800?login=false>. Acesso em: 28 fev. 2024.
- CATARINO, A. M.; CLARO, C., VIANA, I. Vitamina D – Perspetivas Atuais. **Revista SPDV**. V. 74, n. 4, p. 345-353. 2016. DOI: <https://doi.org/10.29021/spdv.74.4.673>. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/673>. Acesso em: 06 jun. 2023.
- CHIODINI, IACOPO *et al.* "Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes." **Frontiers in public health** v. 9. 2021. DOI:

10.3389/fpubh.2021.736665. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35004568/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

FONSECA, M, I. H., Hipertensão arterial, risco cardiovascular e vitamina D. **Rev Bras Hipertens**. V. 22, n.1, p. 2-8. 2015. Disponível em:
https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881280/rbh_v22n1_2-8.pdf Acesso em: 11 fev. 2021.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. Ed. 12, V. 6. Elsevier, Rio de Janeiro. RJ. 2011. Disponível em:
https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5468382/mod_resource/content/1/LIVRO-GUYTON.pdf. Acesso em: 06 jun.2023.

ISMAILOVA, A., WHITE, J.H. Vitamin D, infections and immunity. **Rev Endocr Metab Disord**. V. 2, p. 265-277. 2022. DOI: 10.1007/s11154-021-09679-5. disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322844/>. Acesso em: 15.jan.2024.

JORGE, A. J. L., *et al.* Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. V. 31, n. 4. p. 422-432. 2018. DOI: 10.5935/2359-4802.20180025 Disponível em:
https://www.scielo.br/pdf/ijcs/v31n4/pt_2359-4802-ijcs-20180025.pdf Acesso em: 18 fev. 2021.

JUNIOR, F. C. M., *et al.* Deficiência de Vitamina D: um Novo Fator de Risco Cardiovascular? **Rev Bras Cardiol**. V. 27, n.5, p. 356-365. 2014. DOI: 10.5935/2359-4802.20180025 Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/ijcs/a/8nGNrPGskVKNWGJSdTbHWzb/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 12 fev. 2021.

KAUSER, H., *et al.* “Factors Showing the Growing Relation Between Vitamin D, Metabolic Syndrome, and Obesity in the Adult Population: A Systematic Review.” **Cureus** vol. 14, p.7, 2022. DOI: 10.7759/cureus.27335. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36043008/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

KRATZ, D. B.; SILVA, G. S.; TENFEN, A. Deficiência de vitamina D (250H) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. 2018. DOI: 10.21877/2448-3877.201800686. Disponível em:
<https://www.rbac.org.br/artigos/deficiencia-de-vitamina-d-250h-e-seu-impacto-na-qualidade-de-vida-uma-revisao-de-literatura/>. Acesso em: 15 fev. 2021.

LABIOS, P.; *et al.* Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. **European journal of endocrinology** vol. 180. n.4. p 23-54. doi:10.1530/EJE-18-0736. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721133/>. Acesso em: 25 ago. 2023

LATIC, N.; ERBEN, R. G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. **International Journal Molecular Sciences**. V. 21, p. 1-15. 2020. DOI: 10.3390/ijms21186483. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555466/>. Acesso em: 10 fev. 2021.

LEE, K.; KIM, J. "Serum vitamin D status and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis." **Nutrition research and practice** vol. 15, p.329-345, 2021. DOI: 10.4162/nrp.2021.15.3.329. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34093974/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

LESKO C.R.; FOX M.P.; EDWARDS J.K. A Framework for Descriptive Epidemiology. **Am J Epidemiol.** V. 12. p.2063-2070. 2022. DOI: 10.1093/aje/kwac115. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35774001/>. Acesso em: 02.dez. 2023

MARQUES, C. D. L. *et al.* A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev Bras Reumatol.** V. 50, n. 1, p. 67-79. 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Thiago_Fragoso/publication/49652200_The_importance_of_vitamin_D_levels_in_autoimmune_diseases/links/53cfa29f0cf25dc05cfb0b77/Theimportance-of-vitamin-D-levels-in-autoimmune-diseases.pdf. Acesso em: 14 fev. 2021.

OKOSHI, M.P.*et al.* Supplementation of Vitamin D. **Arq Bras Cardiol.**V.5, p.979-980.2021. DOI: 10.36660/abc.20210181. Disponível em: <https://abccardiol.org/short-editorial/suplementacao-de-vitamina-d/>. Acesso em: 10.jan. 2024. Acesso em: 10.jan. 2024

PARANHOS-NETO, F.P. *et al.* Vitamin D deficiency is associated with cortical bone loss and fractures in the elderly, European **Journal of Endocrinology**, V. 181, 2019. DOI:org/10.1530/EJE-19-0197. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajendo/article-abstract/181/5/509/6654082?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 28 fev. 2024.

PEREIRA-SANTOS, M.; *et al.* Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. **Critical reviews in food science and nutrition.** vol. 59. n.13. p. 2102-2109. 2019 doi:10.1080/10408398.2018.1437711. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2018.1437711?journalCode=bfsn20>. Acesso em: 25 ago. 2023

PORTO, C.M.; SILVA, T.P.S.; SOUGEY, E.B. Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **Trials.** V. 1, p. 1-9, 2019. DOI: 10.1186/s13063-019-3699-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601274/>. Acesso em: 20.jan. 2024.

Qi, K-J. *et al.* "The impacts of vitamin D supplementation in adults with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." **Frontiers in pharmacology** vol. 13 1033026. 5 Oct. 2022, doi:10.3389/fphar.2022.1033026. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.1033026/full>. Acesso em 06 jun. 2023.

RAMASAMY, I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. **Clin Biochem Rev.** V. 3, p 103-126. 2020. DOI: 10.33176/AACB-20-00006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343045/>. Acesso em 10.jan.2024

SHIRVANI, S. S. *et al.* The expression and methylation status of vitamin D receptor gene in Behcet's disease. **Immunity, Inflammation and Disease.** V. 7, n. 4, p. 308-317. 2019. DOI: 10.1002/iid3.275 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6842822/>. Acesso em: 14 fev. 2021.

THEIK, N. W. Y. *et al.* "Relationship and Effects of Vitamin D on Metabolic Syndrome: A Systematic Review." **Cureus** vol. 13, p.8, 2021. DOI: 10.7759/cureus.17419. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34589329/>. Acesso em: 05 jun. 2023.

UCHITOMI, R.; OYABU, M.; KAMEI, Y. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. **Nutrients.** V. 12, p. 1-12. 2020. DOI: 10.3390/nu12103189. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086536/>. Acesso em: 10.jan.2024

WU, W. X; HE, D. R. Low Vitamin D Levels Are Associated With the Development of Deep Venous Thromboembolic Events in Patients With Ischemic Stroke. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.** V. 25, n. 9, p. 69-75. 2018. DOI: 10.1177/1076029618786574. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033760/>. Acesso em: 05 jun. 2023.

ZHANG, Y.*et al.* Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. **BMJ.** V. 12. 2019. DOI: 10.1136/bmj.l4673. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405892/>. Acesso em: 05.nov.2023

Artigo

VITAMINA D E SUA RELAÇÃO COM PATOLOGIAS CLÍNICAS APRESENTADAS POR PACIENTES INTERNADOS EM UMA UNIDADE CLÍNICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO SUL DO BRASIL: UM ESTUDO DESCRITIVO

Pâmela Milano Gehres
Edison Luiz Devos Barlem

Resumo

Introdução: A vitamina D é um pré-hormônio lipossolúvel que por muitos anos teve sua importância relacionada somente ao metabolismo cálcio-fosforo e homeostase óssea. Nos últimos anos estudos mostram que a função da vitamina D se expande aos mais variados tecidos e sistemas do corpo, incidindo diretamente no processo saúde doença, assim sendo, seu nível sérico adequado pode trazer inúmeros benefícios. **Objetivo:** Descrever o perfil de pacientes internados em uma Unidade de Clínica Médica que tiveram seu nível sérico de Vitamina D dosado, durante a internação ou após a alta no acompanhamento ambulatorial. **Metodologia:** pesquisa observacional, retrospectiva, utilizando dados secundários. A coleta e análise dos dados ocorreu no período de janeiro e fevereiro de 2024. Foram avaliados prontuários físicos de pacientes internados na unidade de clínica médica, de um hospital universitário do sul do Brasil nos anos de 2020 e 2021. A classificação dos níveis de vitamina D para a população brasileira são: ≥ 20 ng/mL: normal/desejável para a população saudável; entre 30 a 60 ng/mL para os grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com distúrbios ósseos, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos; 10 a 20 ng/mL: baixo, menor do que 10 ng/mL: muito baixo. **Resultados:** A dosagem total de vitamina D foi realizada em 2049 pacientes, incluídos no estudo 106 pacientes, (68,9%) eram do sexo feminino, e (50%) com idade de 60 anos ou mais, (66%) eram de cor de pele branca, (67%) tinham de duas a cinco comorbidades; (52,8%) tinham Hipertensão Arterial Sistêmica, (36,8%) tinham Diabetes; e os motivos de internação mais frequentes foram as doenças Infeciosas (48,1%). A prevalência de níveis séricos baixos foi de (82,1%), destes, a maioria era idoso, com sobrepeso (32,2%), e faziam parte do grupo de risco (94,3%), tinham hipertensão arterial sistêmica (52,9%), e diabetes mellitus (40,2%). **Conclusão:** Diante disso, percebe-se que os dados encontrados estão alinhados com a maioria dos estudos atuais relacionados ao status da vitamina D para a população, foi notado, portanto, que há uma necessidade de que seja dosada com certa periodicidade, principalmente em pessoas com doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica e diabetes, idosos, mulheres, brancos e pessoas com sobrepeso, objetivando corrigir níveis inadequados, evitando assim, acometimentos mais graves advindos de longos períodos com níveis séricos abaixo do desejado.

Descritores: Vitamin D. Hipovitaminose D. Avaliação Quantitativa. Doenças Metabólicas. Doenças infecciosas

INTRODUÇÃO

A vitamina D é considerada um pró-hormônio secosteroide lipossolúvel e foi, por muitos anos, apontado como um fator capaz de curar o raquitismo, desordem caracterizada por desmineralização óssea e deformidades esqueléticas, sendo, portanto, associada a mineralização óssea e a regulação da homeostasia do metabolismo cálcio-fósforo (JORGE, et al.; 2018; DELRUE; SPEECKAERT; 2023).

A síntese do calcitriol tem seu início nas camadas profundas da epiderme, na camada bilipídica das membranas celulares onde o precursor 7-DHC está armazenado. Os raios solares ultravioletas B (UVB) promovem a fotólise do 7-DHC induzindo à formação de uma molécula secosteroide, a pré-vitamina D3 que é “termoinstável e sofre reação de isomerização induzida pelo calor”, sendo convertida em vitamina D3. (JORGE, et al.; 2018, p. 423; DELRUE; SPEECKAERT; 2023).

No fígado, “as vitaminas D2 e D3 sofrem hidroxilação pelo citocromo P450 e dão origem à 25-hidroxivitamina D” e ao atingir os rins, a 25-hidroxivitamina D é convertida pela enzima 1 α -hidroxilase em 1,25- di-hidroxivitamina D, que é a substância metabolicamente ativa da vitamina (JORGE, et al.; 2018, p. 423; DELRUE; SPEECKAERT; 2023).

Estudos têm demonstrado a ação da vitamina D em vários tecidos e sistemas do corpo humano, além dos já conhecidos, como o sistema vascular, muscular, imunológico, contribuindo para o funcionamento e regulação de suas funções (FONSECA, 2015; CATARINO; CLARO; VIANA, 2016; ADEEB, et al., 2017; JORGE, et al., 2018; WU; HE, 2018; SHIRVANI, et al., 2019; BELLAN, et al., 2020; LATIC; ERBEN, 2020; DELRUE; SPEECKAERT; 2023).

Baixos níveis séricos de vitamina D têm se tornado uma situação comum, principalmente em regiões cujas características geográficas pressupõem uma baixa incidência solar durante os períodos mais frios do ano. Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas apresentem deficiência (<20 ng/mL). Em países como o Brasil, Dinamarca e Alemanha as taxas de hipovitaminose D chegam a valores superiores a 50% e mais de 20% das pessoas que moram na Índia, Afeganistão e Paquistão exibem uma grave

depleção de vitamina D (<13 ng/mL) (JORGE, et al.; 2018; WU; HE, 2018; LATIC; ERBEN, 2020; LEE; KIM, 2021; MATTEIS, et al., 2022).

Em três cidades brasileiras, em pessoas saudáveis, foi verificado que a maioria (15,3%) dos participantes apresentava deficiência de vitamina D ou insuficiência (50,7%), no período de 2020-2021, durante o verão (BORBA et al., 2023). Uma metanálise relatou que as maiores prevalências de deficiência de vitamina D foram observadas nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (PEREIRA-SANTOS, 2019).

Visto a importância desse pró-hormônio para o funcionamento dos mais diversos sistemas e tecidos no corpo humano, entretanto, níveis insatisfatórios são verificados em muitos países, de diferentes continentes, mostrando que há uma epidemia de deficiência de Vitamina D. Diante disso, objetivou-se traçar o perfil de pacientes que foram internados na Unidade de Clínica Médica de um Hospital no Sul do Brasil, durante os anos de 2020 e 2021 que dosaram essa vitamina e descrever os níveis séricos encontrados, as patologias mais frequentes nas internações e as comorbidades apresentadas.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo observacional, descritivo, de base hospitalar, com uso de dados secundários. Esta pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Clínica Médica (UCM) de um Hospital Universitário do sul do Brasil, vinculado a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). O HU é um hospital referência em média e/ou alta complexidade, atendendo 22 municípios em diversas especialidades e serviços. Possui um total de 231 leitos vinculados ao SUS. O projeto foi aprovado no comitê de ética local sob o parecer CAAE 75651523.7.0000.5324.

Participantes

Foram incluídos na pesquisa os pacientes que dosaram a Vitamina D durante ou após a internação na UCM, no período de 2020-2021. Foram excluídos os pacientes de outros setores.

Coleta de Dados e seleção dos participantes

Inicialmente, foi contatado o Laboratório de Análises Clínicas para verificar os pacientes que dosaram a vitamina D no período de 2020 - 2021. A partir desse contato, foi fornecida uma lista que apresentava um número total de solicitações, ou

seja, todos os pacientes que tiveram seu nível sérico de vitamina D dosado em todos os setores do Hospital.

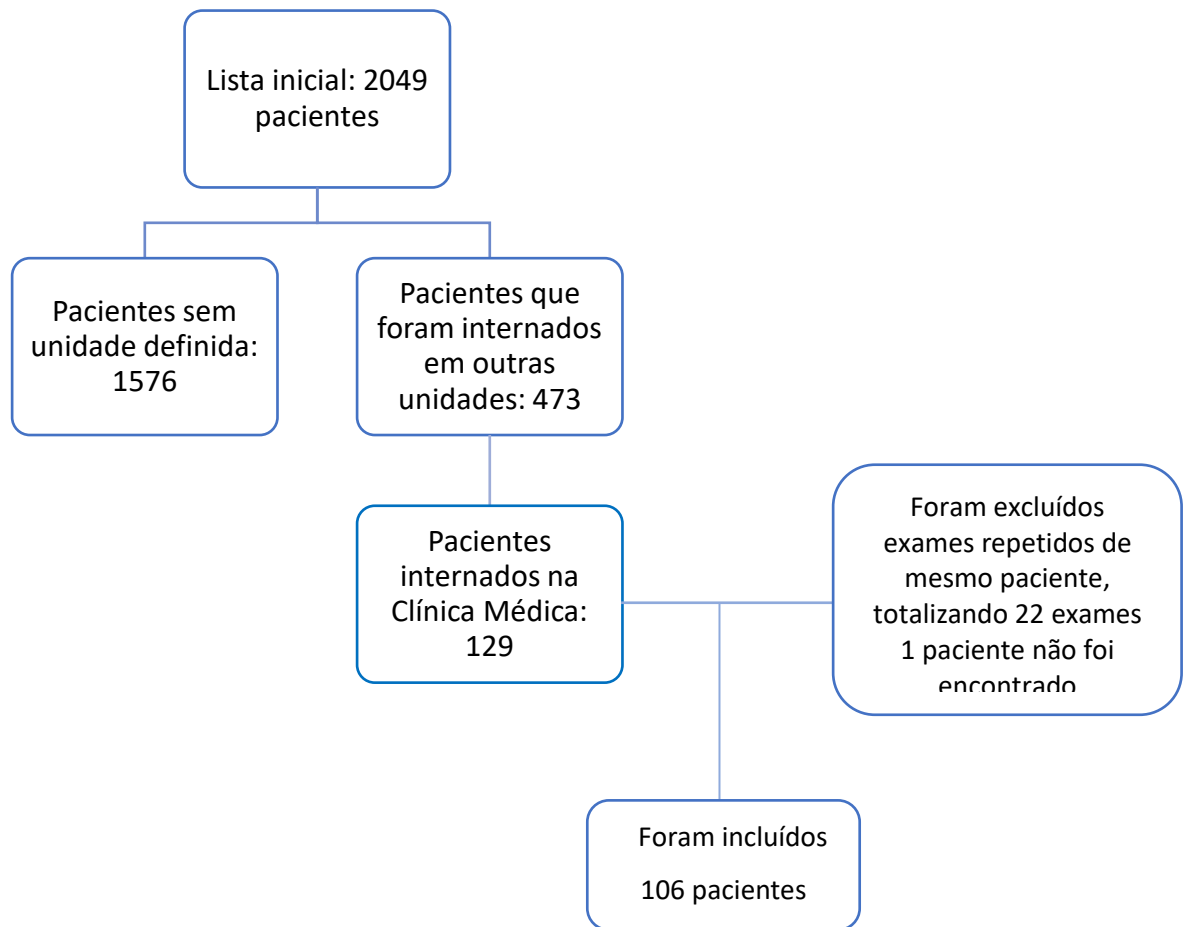
Com essas informações, foi feito um cruzamento de dados pelo setor de estatística com os registros de pacientes de cada unidade, no período citado. Após esse cruzamento, surgiu uma lista com o total de pacientes que tiveram sua coleta do exame de vitamina D analisado pelo laboratório e que foram internados na Unidade de Clínica Médica (UCM). A lista fornecida pelo setor de estatística continha 2049 pacientes, destes, 1576 não tinham identificação de qual unidade pertenciam, os 473 restantes pertenciam a outros setores, deste total, somente 129 foram internados na clínica médica.

A UCM possui 49 leitos de pacientes adultos, destinados à: Gastroenterologia, Endocrinologia, Oncologia, Pneumologia, Nefrologia, Hematologia, Dermatologia, Reumatologia, Infectologia, Geriatria, Hepatologia, Neurologia e Cardiologia. Atende uma média mensal de 90 internações.

Foram examinados prontuários físicos de pacientes internados UCM que tiveram seu nível sérico de Vitamina D dosado durante os anos de 2020 e 2021. Foram excluídos 22 exames adicionais, sendo coletado somente o valor da primeira dosagem e a parte uma paciente não foi encontrada, totalizando a exclusão de 23 exames (Figura 1). A coleta dos dados ocorreu entre os meses de janeiro e fevereiro de 2024.

Foram avaliadas 106 pastas de pacientes que foram internados na UCM. Uma informação relevante que foi obtida durante a coleta é que a grande maioria dos pacientes tinham sua dosagem de Vitamina D realizada durante seu acompanhamento ambulatorial. Para facilitar o entendimento foi analisado esse período e coletados os dados da internação mais próxima da coleta do exame.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos prontuários



Variáveis do estudo

Os dados foram extraídos manualmente dos prontuários físicos, e digitados em banco de dados no Excel. Foram coletados: sexo, idade, índice de massa corporal, cor da pele, ocupação, comorbidades, motivo da internação, nível sérico de vitamina D, data que o exame foi coletado, procedência da solicitação do exame, data da internação mais próxima a data do exame, e se teve suplementação da Vitamina D.

O IMC foi classificado de acordo com a Associação Brasileira para o estudo de Obesidade e Síndrome Metabólica do ano de 2022. A faixa etária foi classificada da

seguinte maneira: jovens (14 a 19 anos); Adultos (20 a 59 anos) e idosos (60 anos ou mais).

O método utilizado para verificação da 25-hidroxivitamina D no sangue coletado dos pacientes foi a Cromatografia Líquida de Alta Performance – HPLC.

A classificação e interpretação dos níveis de Vitamina D foram de acordo com o recomendado pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, cuja classificação para os níveis de vitamina D considera:

- ≥ 20 ng/mL: normal/desejável para a população saudável (sem risco);
- de 30 a 60 ng/mL para os grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos;
- 10 a 20 ng/mL: baixo,
- menor do que 10 ng/mL: muito baixo.

Ainda, a amostra foi dividida em dois grupos de acordo com a classificação: Vitamina D baixa para os valores menores que 20 ng/mL (população saudável) e menores que 30 ng/mL (para o grupo de risco); e vitamina D normal para os que atingiram o recomendado.

Análise dos dados

As análises foram realizadas no software Statistical Package for Social Science (SPSS, IBM) v. 29.0.2.0, e foi estabelecido como nível de significância $p < 0,05$. A descrição dos dados levou em consideração o tipo de variáveis, e os dados foram apresentados em frequências (n) e porcentagem (%).

A amostra foi dividida em dois grupos, conforme a classificação do nível de vitamina D: em vitamina D baixa e Vitamina D normal, cada grupo teve seus valores comparados a partir dos testes: o χ^2 de Pearson para as variáveis nominais, exigindo-se que todas as células deveriam possuir contagens esperadas acima de 5; e, quando estes foram inferiores ao necessário foi aplicado o teste exato de Fisher entre as variáveis com o mesmo número de categorias e a Razão de Verossimilhança nas demais (FIELD, 2009).

A intensidade das relações foi medida a partir do módulo do tamanho de efeito, foi utilizado o Phi (ϕ) para as variáveis nominais (FIELD, 2009). Para o tamanho de

efeito, foi considerado o proposto por Cohen: pequeno $> 0,10$; moderado $>0,30$ e grande $\geq 0,50$ (COHEN, 1992).

RESULTADOS

O perfil dos participantes mostra que 68,9% eram do sexo feminino, e 50% com idade de 60 anos ou mais, e 66% eram de cor de pele branca (tabela 1). Quanto as comorbidades, (67%) tinham de duas a cinco comorbidades; e (52,8%) tinham Hipertensão Arterial Sistêmica, (36,8%) tinham Diabetes; e as os motivos de internação mais frequentes foram as doenças Infeciosas (48,1%). Os pacientes com diagnóstico de covid-19 foram (25,47%) do total de dosagens realizadas.

Esse estudo mostra que a maioria dos pacientes internados no Hospital Universitário e que dosaram o nível de Vitamina D tinham baixos níveis sérios classificados como deficiente 82,1% (n=87), apenas 8,5% suplementavam vitamina D.

De acordo com a tabela 1, quando classificados em baixa vitamina D e em normal, o grupo que apresentou baixa vitamina D (82,1%), a maioria era idoso, com sobrepeso (32,2%), e faziam parte do grupo de risco (94,3%), tinham hipertensão arterial sistêmica (52,9%), e com diabetes mellitus (40,2%). E a doença infecciosa foi o maior motivo 48,1% para a internação hospitalar desse grupo, e a dosagem de vitamina D foi coletada na internação na UCM em 85% deles, e o tempo entre a internação hospitalar e a dosagem aconteceu em um a dois meses em 32,2% dos pacientes.

Os pacientes do grupo vitaminam D suficiente/normal, a maioria eram da faixa etária de 20 a 59 anos (57,9%), sexo feminino, com IMC normal e sobrepeso (36,8% cada), do grupo de risco (63,2%), e com prevalência de 68,4% de níveis sérico de vitamina D de 30 até 64,90 ng/ml, e tinha prescrição de suplementação de vitamina D (21,1%) vide tabela 1.

Tabela 1. Perfil dos pacientes internados que dosaram o nível sérico de vitamina D em uma unidade clínica, Hospital Universitário da FURG, Rio Grande RS (2020-2021).

		Geral (n=106)	Vitamina D baixa(n=87)	Vitamina D normal (n=19)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo	Feminino	73 (68,9)	59 (67,8)	14 (73,7)	0,786 ¹
	Masculino	33 (38,1)	28 (32,2)	5 (26,3)	
Faixa etária	Jovens	2 (1,9)	2 (2,3)	0 (0,0)	0,465 ³
	Adultos	51 (48,1)	40 (46,0)	11 (57,9)	
	Idosos	53 (50,0)	45 (51,7)	8 (42,1)	
Cor da pele	Não informado	21 (19,8)	17 (19,5)	4 (21,1)	0,073 ³
	Branco	70 (66,0)	57 (65,5)	13 (68,4)	
	Negro	11 (10,4)	10 (11,5)	1 (5,3)	
	Pardo	2 (1,9)	2 (2,3)	0 (0,0)	
	Indígena	2 (1,9)	1 (1,5)	1 (5,3)	
IMC	Não informado	3 (2,8)	3 (3,4)	0 (0,0)	0,935 ³
	Baixo peso	6 (5,7)	5 (5,7)	1 (5,3)	
	Normal	31 (29,2)	24 (27,6)	7 (36,8)	
	Sobrepeso	35 (33,0)	28 (32,2)	7 (36,8)	
	Obesidade grau I	17 (16,0)	15 (17,2)	2 (10,5)	
	Obesidade grau II	8 (7,5)	7 (8,0)	1 (5,3)	
	Obesidade grau III	6 (5,7)	5 (5,7)	1 (5,3)	
Grupo de risco	Sim	94 (88,7)	82 (94,3)	12 (63,2)	<,000 ²
	Não	12 (11,3)	5 (5,7)	7 (36,8)	
Nº comorbidades	Nenhuma	9 (8,5)	4 (4,6)	5 (26,3)	0,039 ³
	Uma	6 (5,7)	4 (4,6)	2 (10,5)	
	Duas até cinco	71 (67,0)	62 (71,3)	9 (47,4)	
	Seis ou mais	20 (18,8)	17 (19,5)	3 (15,8)	
HAS	Sim	56 (52,8)	46 (52,9)	10 (52,6)	1,000 ¹
	Não	50 (47,2)	41 (47,1)	9 (47,4)	
Diabetes Mellitus	Sim	39 (36,8)	35 (40,2)	4 (21,1)	0,188 ¹
	Não	67 (63,2)	52 (59,8)	15 (78,9)	
HIV	Sim	22 (20,8)	18 (20,7)	4 (21,1)	1,000 ²
	Não	84 (79,2)	69 (79,3)	15 (78,9)	
Motivo da internação	Cirúrgico	Sim	6 (5,7)	5 (5,7)	1,000 ²
		Não	100 (94,3)	82 (94,3)	
	Doenças musculoesqueléticas	Sim	7 (6,6)	6 (6,9)	1,000 ²
		Não	99 (93,4)	81 (93,1)	
	Doenças autoimunes	Sim	4 (3,8)	3 (3,4)	0,552 ²
		Não	102 (96,2)	84 (96,6)	
	Doenças cardiovasculares	Sim	10 (9,4)	9 (10,3)	0,686 ²
		Não	96 (90,6)	78 (89,7)	
	Doenças infecciosas	Sim	51 (48,1)	42 (48,3)	1,000 ¹
		Não	55 (51,9)	45 (51,7)	
Vitamina D (ng/ml)	7,60 até 19,60	51 (48,1)	51 (58,6)	0 (0,0)	<,000 ¹
	20 até 29,20	42 (39,6)	36 (41,4)	6 (31,6)	
	30 até 64,90	13 (12,3)	0 (0,0)	13 (68,4)	
Procedência do exame	Clínica médica	15 (13,2)	12 (13,8)	3 (15,8)	0,178 ³
	Ambulatorial	90 (85,8)	74 (85,0)	16 (84,2)	
	UTI	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)	
Estação do ano que o exame foi realizado	Verão	25 (23,6)	20 (23,0)	5 (26,3)	0,747 ³
	Outono	25 (23,6)	20 (23,0)	5 (26,3)	
	Inverno	29 (27,4)	23 (26,9)	6 (31,6)	
	Primavera	27 (25,5)	24 (27,6)	3 (15,8)	
Tempo entre internação e coleta de Vitamina D (meses)	Menos de um	22 (20,8)	18 (20,7)	4 (21,1)	0,706 ³
	Um a dois	35 (33,0)	28 (32,2)	7 (36,8)	
	Três a cinco	20 (18,9)	15 (17,2)	5 (26,3)	

	Seis a dez	22 (20,8)	20 (23,0)	2 (10,5)	
	11 ou mais	7 (6,5)	6 (6,9)	1 (5,3)	
Suplementação de Vitamina D	Sim	9 (8,5)	5 (5,7)	4 (21,1)	0,052 ²
	Não	97 (91,5)	82 (94,3)	15 (78,9)	

Legenda: IMC: Índice de massa corporal, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, HIV: vírus da imunodeficiência humana.

1- Qui Quadrado, 2- Exato de Fischer, 3- razão de Verossimilhança.

Tamanho de efeito

Foi observado que 85,8% dos participantes tinham mais de duas comorbidades, e esta variável teve associação com a baixa vitamina D ($p=0,039$), na tabela 1, e o tamanho de efeito foi moderado ($\Phi=0,32$) no quadro 1. A maioria do grupo Baixa vitamina D pertence ao grupo de risco, e foi encontrada associação dessas variáveis ($p<0,001$), e o tamanho de efeito foi moderado ($\Phi=0,37$), conforme tabela 1 e quadro 1.

Quadro 1. Tamanho de efeito das variáveis com a classificação de vitamina D.	
Tamanho de Efeito (Φ)	
Variável	Tamanho de efeito
Suplementação Vitamina D	0,21
Nº de comorbidades	0,32
Grupo de risco	0,37

DISCUSSÃO

Esses baixos índices de Vitamina D encontrados na população do estudo, estão alinhados com dados descritos por LÁBIOS, et al. (2019) e ISMAILOVA; WHITE (2022) que mostram que os níveis séricos se encontram muito abaixo do adequado, em vários países do mundo. Já em relação à média brasileira, este estudo mostra que os níveis séricos encontrados nesta população são mais baixos que os descritos por PEREIRA-SANTOS, et al. (2018), que identifica níveis médios de 27 ng/ml, valor considerado como insuficiência, neste estudo foi identificado que 58,6% tinham valores considerados deficientes. Estudo realizado em três cidades Brasileiras Salvador, São Paulo e Curitiba, foi verificado que a maioria (15,3%) dos participantes apresentava deficiência de vitamina D ou insuficiência (50,7%), no período de 2020-2021, durante o verão (BORBA et al., 2023).

Outra descoberta relevante neste estudo diz respeito à relação entre níveis mais baixos de Vitamina D e a ocorrência de Doenças Cardiometabólicas. Foi possível observar que 32,2% das pessoas que apresentam dosagens abaixo do adequado tinham sobrepeso e 52,9% tinham hipertensão arterial, dados que contribuem com a literatura. Esses achados reforçam o conceito de que níveis inadequados de vitamina D, somados à hábitos de vida pouco saudáveis e baixa prática de atividades físicas ao ar livre favorecem o surgimento da Síndrome Metabólica (MELGUIZO-RODRÍGUEZ, et al., 2021; KAUSER, et al., 2022).

Nesse sentido, foi possível perceber também que esse estudo trouxe a informação de que 67,8% das mulheres na faixa etária dos idosos 51,7% apresentavam valores de vitamina D abaixo desejado. Para Melguizo-Rodríguez, et al., (2021), cerca de 85% das mulheres na pós-menopausa têm deficiência de vitamina D, o que parece estar associado ao desenvolvimento de Síndrome metabólica.

Em relação a suplementação, 94,3% das pessoas que pertenciam a grupo de baixa vitamina D não faziam reposição, o que se mostra preocupante, tendo em vista a extensa literatura que associa níveis séricos inadequados com diversas patologias. O tema da suplementação ainda parece controverso, principalmente em relação a redução da mortalidade, mas muitos estudos mostram que a suplementação pode regular a pressão diastólica, melhorar o perfil lipídico em obesos, diminuir os níveis de absorção de ácidos graxos, melhorar a função das células β pancreáticas; diminuir os níveis de citocinas inflamatórias (ZHANG et al., 2019; BAHRAMI, et al., 2020; OKOSHI, et al., 2021; THEIK, et al., 2021; QI, et al., 2022).

Ainda foi possível observar significância estatística ($p = 0,039$) entre Vitamina D e presença de comorbidades, isso confirma o que boa parte dos textos científicos trazem sobre essa vitamina, segundo eles, a vitamina D atua em grande parte dos tecidos e sistemas do corpo, influenciando, dessa modo, seu funcionamento, um exemplo é a relação com a Síndrome Metabólica, caracterizada por hipertensão arterial, obesidade abdominal, dislipidemias e alteração no metabolismo da glicose (LEE; KIM, 2021).

Sobre o grupo de risco, também foi observado um valor p significativo (0,000), reafirmando que idosos, gestantes, lactantes, pacientes com osteomalácia e raquitismo, osteoporose, hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças

autoimunes, doença renal crônica e pré-bariátricos devem manter níveis séricos adequados (acima de 30 ng/ml) (KRATZ; SILVA; TENFEN, 2018).

Outro aspecto relevante diz respeito aos motivos de internação, 48,3% das pessoas internadas que tinham níveis inadequados de Vitamina D, possuíam alguma doença infecciosa. Segundo estudos a vitamina D estimula a autofagia, que emergiu como um importante mecanismo para controlar patógenos intracelulares, além de regular “tempestades de citocinas” também atua modulando a atividade dos neutrófilos (CHIODINI, et al., 2021; ISMAILOVA; WHITE, 2022).

É importante ressaltar que este estudo apresenta algumas limitações, como tamanho da amostra, curto período avaliado (dois anos) e pouca informações que caracterizem a amostra, todas relacionadas a falta de informações em quantidade suficiente ou mesmo padronizadas nos prontuários.

Esta pesquisa tem como pontos fortes a visualização de informações sobre o status da vitamina D em uma cidade no sul do Brasil, trazer a descrição do perfil dos pacientes internados em uma unidade clínica e relacionar seus níveis séricos com as comorbidades e patologias encontradas.

CONCLUSÕES

A vitamina D tem uma relação bem fundamentada com diversos tecidos e sistemas do corpo humano, como o cardiovascular, imunológico, gastrointestinal, renal, entre outros. Diante disso, identifica-se que essa vitamina tem o potencial de prevenir e até contribuir com a cura de muitas doenças, desde que seus níveis séricos estejam adequados. Entretanto, com base na literatura, cerca de 50% da população brasileira mantém níveis inadequados de vitamina D. O presente trabalho apresenta o delineamento de uma população que teve seu nível sérico dosado e, dessa forma mostra que o status dessa vitamina se mantém abaixo do adequado, mesmo para populações de risco como os idosos, indo ao encontro dos indicadores de outros estudos.

Diante disso, percebe-se que os dados encontrados estão alinhados com a maioria dos estudos atuais relacionados ao status da vitamina D para a população, foi notado, portanto, que há uma necessidade de que seja dosada com certa periodicidade, principalmente em pessoas com doenças crônicas como hipertensão

arterial sistêmica e diabetes, idosos, mulheres, brancos e pessoas com sobrepeso, objetivando corrigir níveis inadequados, evitando assim, acometimentos mais graves advindos de longos períodos com níveis séricos abaixo do desejado.

REFERÊNCIAS

- ADEEB, F. *et al.* High Vitamin D Levels May Downregulate Inflammation in Patients with Behçet's Disease. **International Journal of Inflammation**. V. 2017, p. 1-7. 2017. DOI: 10.1155/2017/8608716 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474237/>. Acesso em: 15 fev. 2021.
- ABESO. **Obesidade: médicos sugerem mudança na classificação do tratamento**. 2022. Associação brasileira para o estudo da obesidade e Síndrome Metabólica. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-medicos-sugerem-mudanca-na-classificacao-do-tratamento/#:~:text=Pela%20regra%2C%20uma%20pessoa%20precisa,considerada%20um%20paciente%20com%20obesidade>. Acesso em: 24 fev. 2024.
- BELLAN, M. *et al.* Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. **Nutrients**. V. 12, n. 3, p. 1-30. 2020. DOI: 10.3390/nu12030789. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146294/>. Acesso em: 13 fev. 2021.
- BORBA, V. Z. C. *et al.* Epidemiology of Vitamin D (EpiVida) A Study of Vitamin D Status Among Healthy Adults in Brazil, **Journal of the Endocrine Society**, V.7, 2023, DOI:org/10.1210/jendso/bvac171. Disponível em: <https://academic.oup.com/jes/article/7/1/bvac171/6811800?login=false>. Acesso em: 28 fev. 2024.
- CATARINO, A. M.; CLARO, C., VIANA, I. Vitamina D – Perspetivas Atuais. **Revista SPDV**. V. 74, n. 4, p. 345-353. 2016. DOI: <https://doi.org/10.29021/spdv.74.4.673>. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/673>. Acesso em: 06 jun. 2023.
- CHIODINI, IACOPO *et al.* "Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes." **Frontiers in public health** v. 9. 2021. DOI: 10.3389/fpubh.2021.736665. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35004568/>. Acesso em: 06 jun. 2023.
- COHEN, J. A power primer. **Psychological Bulletin** [PsycARTICLES], v.112, n.1, p.155, 1992. DOI: 10.1037//0033-2909.112.1.155. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565683/>. Acesso em: 28.fev.2024
- DELRUE, C.; SPEECKAERT, M.M. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. **Int J Mol Sci**. V. 5, p. 1-5. 2023. DOI: 10.3390/ijms24054642. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902073/>. Acesso em: 15.jan.2024
- FIELD, A. Descobrindo a estatística e usando o SPSS. Tradução Lorí Viali. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009
- FONSECA, M, I. H., Hipertensão arterial, risco cardiovascular e vitamina D. **Rev Bras Hipertens**. V. 22, n.1, p. 2-8. 2015. Disponível em:

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881280/rbh_v22n1_2-8.pdf Acesso em: 11 fev. 2021.

ISMAILOVA, A., WHITE, J.H. Vitamin D, infections and immunity. **Rev Endocr Metab Disord**. V. 2, p. 265-277. 2022. DOI: 10.1007/s11154-021-09679-5. disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322844/>. Acesso em: 15.jan.2024

JORGE, A. J. L., *et al.* Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. V. 31, n. 4. p. 422-432. 2018. DOI: 10.5935/2359-4802.20180025 Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/ijcs/v31n4/pt_2359-4802-ijcs-20180025.pdf Acesso em: 18 fev. 2021.

KRATZ, D. B.; SILVA, G. S.; TENFEN, A. Deficiência de vitamina D (250H) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. 2018. DOI: 10.21877/2448-3877.201800686. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/deficiencia-de-vitamina-d-250h-e-seu-impacto-na-qualidade-de-vida-uma-revisao-de-literatura/>. Acesso em: 28 fev. 2024.

KAUSER, H., *et al.* "Factors Showing the Growing Relation Between Vitamin D, Metabolic Syndrome, and Obesity in the Adult Population: A Systematic Review." **Cureus** vol. 14, p.7, 2022. DOI: 10.7759/cureus.27335. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36043008/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

LABIOS, P.; *et al.* Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. **European journal of endocrinology** vol. 180. n.4. p 23-54. doi:10.1530/EJE-18-0736. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721133/>. Acesso em: 25 ago. 2023

LATIC, N.; ERBEN, R. G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. **International Journal Molecular Sciences**. V. 21, p. 1-15. 2020. DOI: 10.3390/ijms21186483. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555466/>. Acesso em: 10 fev. 2021.

LEE, K.; KIM, J. "Serum vitamin D status and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis." **Nutrition research and practice** vol. 15, p.329-345, 2021. DOI: 10.4162/nrp.2021.15.3.329. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34093974/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

MATTEIS, C. *et al.* "Monocyte-to-HDL Ratio (MHR) Predicts Vitamin D Deficiency in Healthy and Metabolic Women: A Cross-Sectional Study in 1048 Subjects." **Nutrients**. V. 14, p. 1-16. 2022. DOI:10.3390/nu14020347. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/2/347>. Acesso em: 02 mar.2023.

MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L. *et al.* Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. **Nutrients**. V. 3, p. 1-17. 2021 DOI: 10.3390/nu13030830. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802330/>. Acesso em: 12 dez.2023

APÊNDICE

GUIA PARA COLETA DE DADOS

Este guia será usado para direcionar a coleta dos dados nos prontuários e através dele serão obtidas as seguintes informações:

- Iniciais do nome do paciente;
- Data da internação;
- Sexo;
- Idade;
- Cor da pele;
- Índice de massa corporal (IMC)(peso/altura);
- Ocupação;
- Procedência do paciente internado que dosou a vitamina D;
- Nível sérico de vitamina D;
- Classificação em suficiente, insuficiente e deficiente;
- Verificar se há registro de suplementação, dose, há quanto tempo;
- Patologia(s) apresentada(s) na internação;
- Quais comorbidades apresentadas pelos pacientes;
- Estação do ano.

Após a coleta desses dados em cada pasta, será construída uma tabela para melhor organização das informações.

ANEXO I

FOLHA DE ROSTO CEP – FURG



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: NÍVEIS DE VITAMINA D E SUAS ASSOCIAÇÕES COM DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS, REUMATOLÓGICAS E AUTOIMUNES			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 1000			
3. Área Temática: Clínica			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: PAMELA DOS SANTOS MILANO			
6. CPF: 032.460.360-63	7. Endereço (Rua, n.º): Rua Manoel Pereira de Almeida, 743 CENTRO bl 2, apto 201 RIO GRANDE RIO GRANDE DO SUL 96200440		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: 53999403713	10. Outro Telefone:	11. Email: pamela_milano@hotmail.com
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo. Data: <u>01 / 11 / 2023</u> Assinatura			
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Universidade Federal do Rio Grande - FURG	13. CNPJ:	14. Unidade/Órgão: Programa de Pós Graduação Ciências da Saúde	
15. Telefone: (53) 3237-4621	16. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Responsável: <u>Prof. Dr. Flávio Manoel da Silva Junior</u> CPF: <u>05258404439</u> Cargo/Função: <u>Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde</u> Data: <u>01 / 11 / 2023</u> Assinatura			
Documento assinado digitalmente FLAVIO MANOEL RODRIGUES DA SILVA JUNIOR Data: 01/11/2023 15:25:28-0500 Verifique em https://validar.br.gov.br			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO II
CARTA DE ANUÊNCIA

SEI/SEDE - 34299029 - Carta - SEI

19/12/2023, 18:04



FURG



EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR. DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO
GRANDE

Rua Visconde de Paranaguá, nº 102 - Bairro Centro
Rio Grande-RS, CEP 96200-190
- <https://hu-furg.ebserh.gov.br>

Carta - SEI nº 80/2023/SGPITS/GEP/HU-FURG-EBSERH

Rio Grande, 14/11/2023.

1. Informo para os devidos fins e efeitos legais, objetivando atender as exigências para a obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, e como representante legal da Instituição, estar ciente do projeto de pesquisa: **"NÍVEIS DE VITAMINA D E SUAS ASSOCIAÇÕES COM DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS, REUMATOLÓGICAS E AUTOIMUNES"**, sob a responsabilidade do Pesquisador Principal **PAMELA DOS SANTOS MILANO**.
2. Declaro ainda conhecer e cumprir as orientações e determinações fixadas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde e demais legislações complementares.
3. No caso do não cumprimento, por parte do pesquisador, das determinações éticas e legais, a Gerência de Ensino e Pesquisa tem a liberdade de retirar a anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.
4. Considerando que esta instituição tem condição para o desenvolvimento deste projeto, autorizo a sua execução nos termos propostos mediante a plena aprovação do CEP competente.

(assinada eletronicamente)



Documento assinado eletronicamente por **Luis Fernando Guerreiro, Chefe de Setor**, em 14/11/2023, às 14:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539 de 8 de outubro de 2015](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **34299029** e o código CRC **FC8A7BB3**

Referência: Processo nº 23764.011589/2023-30 SEI nº 34299029