

Mariana Costa Silva

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D
E HORMÔNIO PARATIREOIDIANO EM PACIENTES
CIRRÓTICOS**

Dissertação de Mestrado
submetida ao programa de Mestrado
Profissionalizante da Universidade
Federal de Santa Catarina para
obtenção do grau de mestre em
Cuidados Intensivos e Paliativos.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo
de Lucca Schiavon

Florianópolis
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Mariana Costa
AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E HORMÔNIO
PARATIREOIDIANO EM PACIENTES CIRRÓTICOS / Mariana Costa
Silva ; orientador, Leonardo de Lucca Schiavon -
Florianópolis, SC, 2013.
40 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Inclui referências

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. Cirrose
hepática. 3. Vitamina D. 4. Hormônio Paratireoideiano. I.
Schiavon, Leonardo de Lucca. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Cuidados
Intensivos e Paliativos. III. Título.

Mariana Costa Silva

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D
E HORMÔNIO PARATIREOIDIANO EM PACIENTES
CIRRÓTICOS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Mestrado Profissionalizante em Medicina de Urgência e Cuidados Paliativos da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 18 de junho de 2013

Prof. ^a Rachel Moritz, Dr. ^a
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Leonardo de Lucca Schiavon, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. ^a Janaina L. Narciso Schiavon, Dr. ^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. ^a Simone Van de Sande Lee, Dr. ^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Fabrício de Souza Neves, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, médico e professor admirável, que esteve bastante presente na minha formação médica e na orientação deste trabalho.

Aos preceptores da Endocrinologia e Metabologia do HU-UFSC, pelos ensinamentos e pelo auxílio.

À companheira de mestrado Telma Erotides da Silva e às nutricionistas Maria Luiza Aires de Alencar, Mara Sérgia Honório Coelho e Marina Saldanha da Silva, pela grande contribuição nas fases iniciais deste trabalho.

Ao Laboratório de Biologia Molecular e Microbactérias, liderado pela Profa. Dra. Maria Luiza Bazzo, pela realização das dosagens laboratoriais e armazenamento das amostras de plasma.

Aos pacientes e seus familiares que consentiram em participar da pesquisa.

Aos amigos Marcelo Ronsoni e Bruno Colombo pelo incentivo e cumplicidade.

Aos meus pais Júlio César e Maria Elizabeth, ao meu irmão André Felipe e ao meu amor Renato Valente pelo apoio e carinho incondicional.

A colaboração de todos foi fundamental para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: Níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] têm sido observados em pacientes cirróticos e foram relacionados à maior gravidade da doença e pior prognóstico. No entanto, a maioria dos estudos prévios incluiu uma grande proporção de pacientes com doença hepática muito avançada, sem o adequado controle para outras variáveis que podem se associar aos níveis de vitamina D.

Objetivos: Investigar a prevalência de hipovitaminose D em portadores de cirrose hepática acompanhados ambulatorialmente e investigar a associação entre baixos níveis de vitamina D com parâmetros clínicos, nutricionais, laboratoriais e de avaliação do eixo cálcio-PTH-vitamina D.

Material e Métodos: Estudo transversal que incluiu pacientes cirróticos ambulatoriais. Os níveis séricos de 25(OH)D e PTH foram determinados por quimioluminescência. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, laboratorial e nutricional. Análises bivariada e multivariada foram realizadas para investigação de fatores associados a níveis de vitamina D abaixo do tercil inferior.

Resultados: Foram incluídos 133 pacientes com média de idade de $53,93 \pm 12,13$ anos, 72,2% homens, 67,7% Child-Pugh A. Os níveis de 25(OH)D foram menores que 30 ng/mL em 69,9% e menores que 20 ng/mL em 14,3% da amostra. Níveis de 25(OH)D abaixo do tercil inferior (<24 ng/mL) se associaram de forma independente a maiores valores da prega tricípital (OR 1,041, IC95% 1,003 – 1,081, $P = 0,034$) e a cor de pele não-branca (OR 4,056, IC95% 1,005 – 16,369, $P = 0,049$). A 25(OH)D não se associou às variáveis relacionadas à gravidade da doença hepática. PTH acima de 65 pg/mL foi encontrado em 24,6% dos pacientes, sem associação com 25(OH)D ou gravidade da doença hepática.

Conclusões: Nesta amostra de pacientes cirróticos com função hepática relativamente preservada a prevalência de hipovitaminose D foi elevada e esteve associada à adiposidade e cor de pele não-branca, mas não à gravidade da doença hepática.

Palavras Chave: 25-Hidroxivitamina D, Hormônio Paratireoideano, cirrose hepática

ABSTRACT

Introduction: Lower levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] have been observed in cirrhotic patients and were related to disease severity and worse prognosis. However, most previous studies included a large proportion of patients with very advanced liver disease, without an adequate control for other variables that may be associated with the levels of vitamin D.

Objectives: To investigate the prevalence of hypovitaminosis D in outpatients with liver cirrhosis and the association between low vitamin D levels with clinical, nutritional, and laboratory variables, including evaluation of calcium-PTH-vitamin D axis.

Material and methods: This cross-sectional study included cirrhotic outpatients. The serum levels of 25(OH)D and PTH were determined by chemiluminescence. Patients underwent clinical, laboratory and nutritional evaluation. Bivariate and multivariate analyses were performed to determine factors associated with 25(OH)D levels below the lowest tertile.

Results: One hundred and thirty-three patients with a mean age of 53.93 ± 12.13 years were included in the study. Male gender was observed in 72.2% of the subjects and 67.7% were classified as Child-Pugh A. The levels of 25(OH)D were less than 30 ng/mL in 69.9% and less than 20 ng/mL in 14.3% of the sample. Levels of 25(OH)D below the lowest tertile (< 24 ng/mL) were independently associated with higher values of triceps skinfold (OR 1.041, 95% CI 1.003 to 1.081, $P = 0.034$) and with non-white skin color (OR 4.056, 95% CI 1.005 to 16.369, $P = 0.049$). The 25(OH)D levels were not associated with variables related to the severity of liver disease. PTH above 65 pg/mL was found in 24.6% of patients without association with 25(OH)D levels or severity of liver disease.

Conclusions: In this sample of cirrhotic patients with relatively preserved hepatic function, the prevalence of hypovitaminosis D was high and was associated with adiposity and non-white skin color, but not with the severity of liver disease.

Keywords: 25-Hydroxyvitamin D, Parathyroid Hormone, Liver Cirrhosis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 MATERIAIS E MÉTODOS	9
2.1 PACIENTES	
2.2 PROCEDIMENTOS	
2.3.AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS	
2.4.DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE 25(OH)D E DE PARATORMÔNIO INTACTO (PTH)	
2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	
3 RESULTADOS	12
3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA	
3.2 ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS A BAIXOS NÍVEIS DE 25(OH)D	
3.3 AVALIAÇÃO DO EIXO CÁLCIO-PTH-VITAMINA D	
4 DISCUSSÃO	17
5 CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS	23
ANEXO 1 – Instrumento de coleta.....	31
ANEXO 2 –Parecer consubstanciado do CEP.....	43

1 – INTRODUÇÃO

A cirrose hepática está entre as dez principais causas de mortalidade no mundo ocidental e, devido às frequentes descompensações da doença e morbidades associadas, é responsável por grande incapacidade funcional e aumento dos gastos com a saúde (1). Histologicamente, a cirrose representa a fase mais tardia da fibrose hepática, levando a distorção da arquitetura hepática e formação de nódulos regenerativos (2). O consumo de álcool e as hepatites virais crônicas são as causas mais comuns de cirrose, porém a doença hepática esteatótica não-alcóolica está emergindo como uma causa cada vez mais importante especialmente nos países industrializados (3).

A piora progressiva da função hepática observada nos portadores de hepatopatias crônicas está associada a várias complicações como a ascite, sangramento digestivo, encefalopatia hepática e o maior risco de infecções. A osteodistrofia hepática é uma importante manifestação extra-hepática da cirrose avançada e, apesar do elevado risco de perda de massa óssea, a relevância clínica dos distúrbios do eixo cálcio-hormônio paratireoideiano (PTH)-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas permanece incerta (4). Sabe-se que vitamina D provinda da pele ou dos alimentos é biologicamente inativa e necessita ser hidroxilada no fígado em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], sua principal forma circulante, para então, ser convertida nos rins em sua forma ativa, a 1,25-dihidroxivitamina D (5, 6). Além disso, o fígado é responsável pela produção dos sais biliares envolvidos na absorção da vitamina D proveniente dos alimentos (7). Desta forma, o adequado funcionamento do fígado parece ser fundamental para manutenção dos níveis de 25(OH)D.

Apesar da deficiência de vitamina D ter sido inicialmente considerada exclusiva das doenças colestáticas crônicas, estudos recentes tem demonstrado uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D em portadores de cirrose hepática, independentemente da etiologia (8). Vários fatores podem justificar este fato, incluindo: 1) redução da exposição às fontes de vitamina D (ex. dietética, exposição solar); 2) má absorção intestinal da vitamina D; 3) redução da produção hepática de albumina e proteína ligante da vitamina D; 4) menor hidroxilação hepática da vitamina D em 25(OH)D e; 5) aumento do catabolismo e da remoção de 25(OH)D. Além de comum, a deficiência de vitamina D em cirróticos foi associada à doença hepática mais avançada e mortalidade (9-11). No entanto, estes resultados não foram alcançados por todos os autores e a maioria dos estudos que

investigaram os fatores associados aos níveis de vitamina D em pacientes com hepatopatias crônicas incluíram uma grande proporção de indivíduos com doença hepática muito avançada, que provavelmente apresentam menor exposição solar (8). Este fato limita a avaliação do papel da disfunção hepática *per se* sobre os níveis de vitamina D. Além disso, o impacto de outras variáveis, especialmente os parâmetros nutricionais e de composição corporal, sobre os níveis de vitamina D em cirróticos ainda não foi estudado.

O objetivo do presente estudo foi pesquisar a prevalência de hipovitaminose D em portadores de cirrose hepática acompanhados ambulatorialmente e investigar a associação entre baixos níveis de vitamina D com parâmetros clínicos, nutricionais, laboratoriais e de avaliação do eixo cálcio-PTH-vitamina D.

2 - MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 - Pacientes:

Estudo observacional transversal que incluiu indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico de cirrose hepática em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Todos os pacientes foram avaliados no período entre junho e outubro de 2012. Foram excluídos indivíduos em suplementação oral de vitamina D; diagnóstico duvidoso de cirrose hepática; diagnóstico de carcinoma hepatocelular; uso de *Interferon* nos últimos 30 dias; recusa ou incapacidade do paciente em compreender o termo de consentimento livre e esclarecido.

O diagnóstico de cirrose hepática foi estabelecido histologicamente (quando disponível), ou clinicamente (pela combinação de achados de imagem, laboratoriais e clínicos, além de evidência de hipertensão portal).

Todos os pacientes eram residentes no estado de Santa Catarina, que situa-se entre os paralelos 25°57'41" e 29°23'55" de latitude Sul. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.

O tamanho mínimo da amostra foi estimado em 116 indivíduos para comparação das médias de 25(OH)D em dois grupos (Child-Pugh A *versus* B+C). Foram usados os seguintes parâmetros: poder do teste 95%; nível de significância 5%; desvio padrão de 7,5; diferença entre as médias de 05 ng/mL.

2.2 - Procedimentos:

Os pacientes foram avaliados no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do HU-UFSC por um dos pesquisadores envolvidos no trabalho e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, cor da pele (conforme julgamento do avaliador), história de tabagismo, etiologia da cirrose, descompensações e internações prévias, diagnóstico prévio de varizes esofágicas, diagnóstico prévio de diabetes mellitus e de hipertensão arterial sistêmica, presença de ascite, presença de encefalopatia, presença de edema periférico. Etilismo atual significativo foi definido como um consumo médio global igual ou superior a 21 doses padrão (uma dose padrão é igual a 12 g de álcool absoluto) por semana para homens e 14 doses por semana para

mulheres, nas últimas quatro semanas. O mesmo critério foi utilizado para definição de etilismo prévio significativo, considerando o padrão habitual de consumo de álcool no período anterior às últimas quatro semanas (12).

Todos os indivíduos foram submetidos à coleta de sangue para realização de exames laboratoriais no mesmo dia da avaliação clínica. Os seguintes exames foram considerados neste estudo: hemograma, creatinina, albumina, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase (GGT), tempo de protrombina, relação normatizada internacional (RNI), cálcio total, fósforo, proteína C reativa (PCR), glicemia. O Cálcio corrigido foi calculado a partir da seguinte fórmula: cálcio corrigido (mg/dL) = cálcio sérico (mg/dL) + 0,8 x [4,0 – albumina sérica (mg/dL)] (valor de referência entre 8,5 e 10,2mg/dL) (13). A taxa de filtração glomerular foi estimada por meio da fórmula de Cockcroft-Gault (14).

A classificação de Child-Pugh (15) e o modelo MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (16) foram usados para avaliação da gravidade da doença hepática. A cirrose foi ainda estadiada conforme a classificação de D'Amico (17) em cinco estádios: 1 – ausência de varizes esofágicas; 2 – presença de varizes, sem descompensações; 3 – antecedente de sangramento por varizes; 4 – descompensação em ascite (atual ou prévia); 5 – antecedente de ascite e sangramento por varizes.

2.3 - Avaliação nutricional e parâmetros antropométricos:

Todos os pacientes foram submetidos a esquema global de avaliação nutricional proposto e validado para aplicação em pacientes cirróticos (*Royal Free Hospital Global Assessment – RFH-GA*) (18). Esta avaliação inclui os seguintes parâmetros: índice de massa corpórea (IMC) baseado no peso seco estimado; circunferência muscular do braço não dominante (CMB); estimativa de ingestão calórica diária e dados clínicos (sintomas gastrointestinais, história recente de infecções, disfunção renal, encefalopatia hepática, sangramento gastrointestinal, variação de peso, atividade física e fadiga). De acordo com o algoritmo proposto os pacientes são divididos em bem nutridos, leve/moderadamente desnutridos e acentuadamente desnutridos. A medida da CMB foi expressa em relação ao percentil 5 para idade e gênero (19). Também foi considerada neste estudo a medida da espessura da prega cutânea tricipital (PCT) como estimativa da reserva de tecido adiposo aferida com plicômetro do modelo *Lange*.

2.4 - Determinação dos níveis de 25(OH)D e de Paratormônio intacto (PTH):

As dosagens de 25(OH)D e PTH foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário em amostras de soro congeladas a -80° C coletadas em jejum no momento da avaliação.

Os níveis séricos da 25(OH)D foram dosados por ensaio imunométrico quimioluminescente (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA). A sensibilidade analítica do método é de 0,0 a 160,0 ng/mL. A Sociedade Americana de Endocrinologia propõe que níveis abaixo de 20 ng/mL sejam considerados como deficiência de vitamina D e que entre 20 e 30 ng/mL sejam considerados insuficiência (5). A amostra foi dividida em 03 grupos com base nos níveis de 25(OH)D para análise dos fatores associados aos menores valores.

Os níveis séricos de PTH intacto foram dosados por imunoquimioluminescência (Immulite® 2000, Diagnostic Products Corp., California, USA), com sensibilidade analítica de 3,0 a 500.000,0 pg/mL.

2.5 - Análise Estatística:

As variáveis foram descritas em números absolutos e proporções no caso de variáveis categóricas. Foi efetuado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis. A correlação entre variáveis numéricas foi investigada pelo cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. As variáveis contínuas foram comparadas por meio dos testes t de Student no caso de distribuição normal ou Mann-Whitney nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado. Análise de regressão logística múltipla foi utilizada para investigação dos fatores independentemente associados a níveis de 25(OH)D abaixo do tercil inferior. A comparação dos níveis de PTH entre os tercis de 25(OH)D foi realizada por ANOVA. Valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

3 – RESULTADOS

3.1 - Características da Casuística:

Entre junho e outubro de 2012, 133 pacientes elegíveis a participar do estudo foram avaliados.

A tabela 1 exibe as características da amostra estudada. A média de idade foi de $53,93 \pm 12,13$ anos, houve predominância do sexo masculino (72,2%) e da cor de pele branca (92,5%). Etilismo atual significativo foi relatado por 3,8% dos indivíduos e tabagismo por 25,6% dos pacientes. Com relação à etiologia da cirrose, causa alcoólica foi observada em 31,6% dos casos e viral em 42,1% (infecção pelo HBV em 4,5% e pelo HCV em 37,6%). Apenas cinco indivíduos (3,8%) apresentavam diagnóstico de doenças colestáticas crônicas (cirrose biliar primária em três casos, colangite esclerosante primária e ductopenia idiopática do adulto em um paciente cada). Diagnóstico de diabetes mellitus foi observado em 27,8% dos pacientes e de hipertensão arterial sistêmica em 32,3%. História de internação hospitalar por motivos relacionados à cirrose hepática foi observada em 69,9% dos pacientes.

No momento da avaliação 20,3% dos pacientes apresentavam ascite; 9,8% encefalopatia hepática e 84,2% diagnóstico endoscópico de varizes esofágicas. Quando avaliados quanto à classificação de Child-Pugh, 67,7% foram classificados como Classe A, 30,8% Classe B e 1,5% Classe C. A pontuação média do MELD foi de $9,80 \pm 2,24$ (mediana de 9,42). Descompensações prévias da doença (estádios 3, 4 ou 5) foram observadas em 75,1% dos indivíduos.

A avaliação nutricional segundo o protocolo RFH-GA apontou desnutrição em 47,4% dos pacientes, sendo que 38,3% apresentavam circunferência muscular do braço menor que o percentil 5 para idade e sexo. Já o IMC médio foi de $27,09 \pm 4,80$ kg/m² (mediana de 26,50 kg/m²) e a média da prega cutânea tricipital foi de $22,70 \pm 10,78$ mm (mediana de 22,67 mm).

3.2 - Análise dos fatores associados a baixos níveis de 25(OH)D:

Os níveis médios de 25(OH)D na população estudada foram de $27,03 \pm 6,22$ ng/mL (mediana de 27,1 ng/mL). Níveis de 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL foram encontrados em 93 pacientes (69,9%) e 19 pacientes apresentavam níveis inferiores a 20 ng/mL (14,3%). A amostra foi dividida em tercís conforme os valores de 25(OH)D, sendo

que o tercil inferior ficou composto por 42 indivíduos com níveis de 25(OH)D menores que 24 ng/mL.

Na análise de correlação não foram observadas associações entre os níveis de 25(OH)D e as variáveis numéricas estudadas.

A tabela 2 mostra a análise bivariada dos fatores associados aos níveis de 25(OH)D abaixo do tercil inferior. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a 25(OH)D e as variáveis estudadas. Porém, houve uma tendência a menor proporção de caucasianos (85,7% vs. 95,6%, $P = 0,072$), maior proporção de tabagismo atual (35,7% vs. 20,9%, $P = 0,068$), maiores médias de prega tricípital ($25,05 \pm 11,59$ mm vs. $21,62 \pm 10,75$ mm, $P = 0,089$), maiores níveis de fósforo ($3,50 \pm 0,54$ vs. $3,35 \pm 0,45$, $P = 0,098$) e maior mediana de cálcio corrigido (8,87 vs. 8,64, $P = 0,074$).

As variáveis com $P < 0,100$ foram incluídas na análise de regressão logística múltipla (tabela 3). Os níveis de 25(OH)D menores que o tercil inferior se associaram de forma independente a maiores valores da prega tricípital (OR 1,041, IC95% 1,003 – 1,081, $P = 0,034$) e cor de pele não-branca (OR 4,056, IC95% 1,005 – 16,369, $P = 0,049$).

3.3 - Avaliação do eixo cálcio-PTH-vitamina D:

Níveis de PTH maiores que 65 pg/mL foram encontrados em 24,6% dos pacientes (25,3% entre os Child-Pugh A e 23,3% entre os Child-Pugh B/C, $P = 0,800$). Não houve correlação entre os níveis de PTH e de 25OHD ($P = 0,193$). Níveis de PTH se correlacionaram positivamente de forma fraca com idade ($r = 0,184$; $P = 0,036$) e níveis de creatinina ($r = 0,191$; $P = 0,029$). Não foram observadas associações com as demais variáveis estudadas (dados não mostrados).

Dentre aqueles com níveis de 25(OH)D menores que 24 ng/dL, 31,7% apresentaram PTH elevado. Os indivíduos com a combinação de 25(OH)D menor que 24 ng/dL e PTH elevado não apresentaram diferenças nas comparações com demais indivíduos em nenhuma das variáveis estudadas.

Cálcio total corrigido abaixo de 8,5 mg/dL foi observado em 41 pacientes, porém em apenas 11 destes os níveis de PTH estavam elevados. Não houve associação entre hipocalcemia com PTH elevado e a gravidade da doença hepática, níveis de 25(OH)D, variáveis relacionadas ao estado nutricional ou outras variáveis laboratoriais (dados não mostrados). Apenas um paciente apresentou hipercalcemia (cálcio corrigido maior que 10,2 mg/dL) com 25(OH)D de 19,8 ng/dL, no entanto com níveis normais de PTH.

Tabela 1. Características da casuística

Variáveis	Pacientes incluídos(n = 133)
Idade (anos), média ± DP (mediana)	53,93 ± 12,13 (53,0)
Sexo masculino, n (%)	96 (72,2)
Pele branca, n (%)	123 (92,5)
Etilismo atual, n (%)	5 (3,8)
Tabagismo ativo, n (%)	34 (25,6)
Causa da Cirrose, n (%)	
Álcool	42 (31,6)
Hepatite C	50 (37,6)
Hepatite B	6 (4,5)
Criptogênica	13 (9,8)
Hepatite autoimune	4 (3,0)
Outros	18 (13,5)
Diabetes mellitus, n (%)	37 (27,8)
Hipertensão arterial, n (%)	43 (32,3)
Internação prévia por complicações da cirrose, n (%)	93 (69,9)
Ascite, n (%)	27 (20,3)
Encefalopatia hepática, n (%)	13 (9,8)
Varizes esofágicas, n (%)	112 (84,2)
Classificação de Child-Pugh, n (%)	
A	90 (67,7)
B	41 (30,8)
C	2 (1,5)
Estadiamento da cirrose, n (%)	
1	11 (8,4)
2	22 (16,8)
3	33 (25,5)
4	21 (16,0)
5	44 (33,6)
MELD, média ± DP (mediana)	9,80 ± 2,24 (9,42)
Desnutrição leve a grave, n (%)	63 (47,4)
IMC (kg/m ²), média ± DP (mediana)	27,09 ± 4,80 (26,50)
Prega tricipital (mm), média ± DP (mediana)	22,70 ± 10,78 (22,67)
CMB < percentil 5, n (%)	51 (38,3)
25(OH)D (ng/mL), média ± DP (mediana)	27,03 ± 6,22 (27,1)
PTH (pg/mL), média ± DP (mediana)	57,52 ± 62,4 (44,95)
Cálcio total corrigido, média ± DP (mediana)	8,77 ± 0,48 (8,70)
Fósforo, média ± DP (mediana)	3,39 ± 0,48 (3,40)
Albumina (g/dL), média ± DP (mediana)	3,45 ± 0,46 (3,4)
BT (mg/dL), média ± DP (mediana)	1,24 ± 0,86 (1)
RNI, média ± DP (mediana)	1,21 ± 0,13 (1,19)
PCR, média ± DP (mediana)	5,93 ± 6,33 (3,5)
TFG, média ± DP (mediana)	96,97 ± 27,81 (93,38)

DP = desvio padrão; MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*; IMC = índice de massa corporal; CMB = circunferência muscular do braço; 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; PTH = paratormônio intacto; RNI = relação normatizada internacional; BT = bilirrubina total; PCR = proteína C reativa; TFG = taxa de filtração glomerular

Tabela 2. Análise bivariada dos fatores associados a níveis de 25(OH)D abaixo do tercil inferior (24 ng/mL)

Variáveis	25(OH)D < 24 n = 42	25(OH)D ≥ 24 n = 91	P
Idade (anos), média ± DP	55,36 ± 11,87	53,27 ± 12,25	0,359
Sexo masculino, n (%)	29 (69,0)	67 (73,6)	0,584
Cor da pele branca, n (%)	36 (85,7)	87 (95,6)	0,072
Etilismo atual, n (%)	2 (4,8)	3 (3,3)	0,817
Tabagismo ativo, n (%)	15 (35,7)	19 (20,9)	0,068
Causas da cirrose, n (%)			
Alcoólica	16 (38,1)	26 (28,6)	0,272
Viral	17 (40,5)	40 (44,0)	0,706
Diabetes mellitus, n (%)	9 (21,4)	28 (30,8)	0,264
Hipertensão arterial, n (%)	13 (31,0)	30 (33,0)	0,817
Internação prévia, n (%)	30 (71,4)	63 (69,2)	0,797
Ascite, n (%)	12 (28,6)	15 (16,5)	0,107
Encefalopatia hepática, n (%)	6 (14,3)	7 (7,7)	0,345
Varizes de esôfago, n (%)	35 (83,3)	77 (84,6)	0,851
Classe B ou C de Child-Pugh, n (%)	17 (40,5)	26 (28,6)	0,172
Estadio 3, 4 ou 5 da cirrose	34 (82,9)	64 (71,1)	0,149
MELD, média ± DP	10,09 ± 2,36	9,66 ± 2,19	0,311
PTH, mediana	49,55	43,75	0,190
PTH > 65 pg/mL, n (%)	14 (33,3)	20 (22,2)	0,174
Cálcio corrigido, mediana	8,87	8,64	0,074
Fósforo, média ± DP	3,50 ± 0,54	3,35 ± 0,45	0,098
RNI, média ± DP	1,22 ± 0,13	1,20 ± 0,13	0,548
Albumina (g/dL), média ± DP	3,37 ± 0,45	3,48 ± 0,47	0,196
Bilirrubina total (mg/dL), mediana	1,00	1,00	0,886
PCR (mg/l), mediana	3,70	3,50	0,175
TFG, média ± DP	92,90 ± 30,80	98,85 ± 26,28	0,252
IMC peso seco, média ± DP	27,28 ± 4,37	26,99 ± 5,01	0,756
Prega tricípital, média ± DP	25,05 ± 11,59	21,62 ± 10,75	0,089
Desnutrição leve a grave, n (%)	23 (54,8)	40 (44,0)	0,246
CMB < percentil 5, n (%)	17 (40,5)	34 (37,4)	0,731

25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; DP = desvio padrão; PTH = paratormônio intacto; MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*; RNI = relação normatizada internacional; PCR = proteína C reativa; TFG = taxa de filtração glomerular; IMC = índice de massa corporal; CMB = circunferência muscular do braço

Tabela 3. Análise de regressão logística múltipla dos fatores associados a níveis de 25(OH)D abaixo do tercil inferior (incluídas variáveis com $P < 0,100$ na análise bivariada)

Variáveis	OR	IC 95%	P
Prega cutânea tricípital	1,041	1,003 – 1,081	0,034
Fósforo	1,535	0,652 – 3,613	0,326
Cálcio total corrigido	1,706	0,704 – 4,133	0,237
Cor de pele não branca	4,056	1,005 – 6,369	0,049
Tabagismo	2,177	0,902 – 5,256	0,084

25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança

4 – DISCUSSÃO

Classicamente, os principais efeitos fisiológicos da vitamina D são o aumento da absorção intestinal de cálcio e o estímulo ao transporte do cálcio dos ossos e rim para a circulação. Desta forma, a deficiência de vitamina D afeta o desenvolvimento ósseo, levando ao raquitismo nas crianças (ou osteomalácia nos adultos) e aumentando o risco de osteoporose (20). Mais recentemente, os efeitos extra-esqueléticos da vitamina D têm merecido grande destaque. A deficiência de vitamina D tem sido associada a aumento no risco de doenças neoplásicas, cardiovasculares, autoimunes e infecciosas (21-25). Especificamente nas doenças hepáticas, níveis mais baixos de 25(OH)D foram associados maior gravidade histológica na hepatite C crônica (26), doença hepática esteatótica não-alcoólica (27), maior intensidade da disfunção hepatocelular (11), osteodistrofia hepática (28) e carcinoma hepatocelular (29). Entretanto, estas associações não foram confirmadas em todos os estudos e o impacto de outras variáveis como os parâmetros de composição corporal não foram levados em consideração, o que mantém em aberto a questão do real significado dos níveis de 25(OH)D nos portadores de doenças hepáticas crônicas.

No presente estudo, níveis de 25(OH)D menores que 30 ng/mL foram observados em 69,9% da amostra e menores que 20 ng/mL em 14,3%. Estes resultados estão de acordo com a maioria dos estudos, nos quais níveis de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL foram observados na maioria dos pacientes cirróticos (8). No entanto, o ponto de corte utilizado variou significativamente nos diversos estudos. A prevalência de níveis de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL observada no presente estudo foi menor que da maioria dos estudos prévios que investigaram pacientes cirróticos, nos quais esta taxa variou entre 64% a 85% (9, 11, 30). No entanto, estes estudos foram realizados em países europeus nos quais uma maior prevalência de insuficiência de vitamina D é observada (31). Além disso, em dois destes estudos o período de coleta se estendeu por todas as estações do ano, o que pode limitar a interpretação dos resultados devido à influência da sazonalidade sobre os níveis de 25(OH)D (31). Existem poucos estudos sobre prevalência de hipovitaminose D no Brasil. No estado de Minas Gerais demonstrou-se em indivíduos ambulatoriais com endocrinopatias diversas uma prevalência de 42,6% de níveis de 25(OH)D abaixo de 32 ng/mL (32).

Concentrações séricas de 25(OH)D ideais para a saúde óssea são definidas como aquelas em que os níveis de PTH atingiriam um platô. Apesar de não existirem pontos de corte específicos para portadores de doenças hepáticas, na população geral valores abaixo de 20 ng/mL são habitualmente considerados como deficiência (33). No entanto, existe uma significativa controvérsia relacionada ao tema, e a Sociedade Americana de Endocrinologia sugere um ponto de corte maior como definição de insuficiência (30 ng/mL), e níveis abaixo de 20 ng/mL como deficiência de vitamina D (5). Devido à ausência de ponto de corte estabelecido, no presente estudo foi optado pela categorização da amostra em tercís para investigação dos fatores associados aos níveis mais baixos de 25(OH)D.

Houve uma tendência a menor proporção de caucasianos, maior proporção de tabagistas ativos, maiores médias de prega tricípital, maiores níveis de fósforo e maior mediana de cálcio corrigido entre aqueles com níveis de 25(OH)D abaixo do tercil inferior (24 ng/mL). No entanto, na análise de regressão logística apenas os maiores valores da prega tricípital e a cor de pele não-branca foram associadas aos menores níveis de 25(OH)D. A medida da prega cutânea tricípital é considerada um método adequado para estimativa da gordura corporal (34). Apesar de não existirem estudos avaliando a relação entre os depósitos de gordura corporal e níveis de 25(OH)D em cirróticos, dados da população geral sugerem uma relação inversa com a adiposidade (35, 36). Este fato pode ser explicado pela lipossolubilidade da vitamina D, que acarretaria um sequestro no tecido adiposo (37). De forma semelhante, Holick MF demonstrou a relação entre menores níveis de 25(OH)D e raça negra, provavelmente devido à menor taxa de fotoconversão do 7-deidrocolesterol nos indivíduos com pele mais pigmentada (38). Estes achados também foram observados em um estudo que incluiu 118 indivíduos, a maioria portadores de doença hepática relacionada ao HCV, no qual a raça negra exibiu o maior *odds ratio* para níveis de 25(OH)D menores que 07 ng/mL (39).

No presente estudo, os níveis de 25(OH)D não se associaram a variáveis relacionadas à gravidade da doença hepática, como MELD, classificação de Child-Pugh e estadiamento da doença hepática. Estes achados contrariam a maioria das observações, nas quais níveis mais baixos de 25(OH)D foram relacionados à gravidade da doença hepática (9-11, 28, 40, 41). Uma possível justificativa para estas diferenças é o baixo número de pacientes com doença hepática mais avançada (Child-Pugh C) incluídos no presente estudo. No entanto, a

ausência de associação com outros parâmetros como MELD, estadiamento conforme a classificação de D'Amico e testes laboratoriais (RNI, albumina, bilirrubina total) sugerem que nesta casuística o grau de disfunção hepatocelular teve pouco impacto sobre os níveis de 25(OH)D. Além disso, a maioria dos estudos que investigaram os níveis de 25(OH)D em cirróticos realizou apenas análise univariada e incluiu pacientes hospitalizados por complicações da doença. Diversos fatores, como o grau de exposição solar, adiposidade, pigmentação da pele, fatores dietéticos e função renal influenciam os níveis de 25(OH)D, e devem ser levados em consideração na interpretação dos estudos (42). Mais recentemente, um estudo demonstrou que os níveis de 25(OH)D se comportam como marcadores negativos de fase aguda, sugerindo que a hipovitaminose D possa ser mais consequência do que causa de processos inflamatórios crônicos (43). Esta teoria parece ser especialmente interessante em relação aos portadores de doenças hepáticas crônicas, uma vez que a cirrose está associada a aumento da translocação bacteriana, endotoxemia e, conseqüentemente, inflamação crônica, que parece ser mais intensa nos pacientes com doença hepática mais avançada (44).

Níveis de PTH acima de 65 pg/mL foram encontrados em 24,6% dos pacientes, no entanto sem associação com a gravidade da doença hepática ou com os níveis de 25(OH)D. Este achado está de acordo com a maioria dos estudos que não demonstraram relação entre a gravidade da doença e os níveis de PTH (10, 30, 40, 45). No presente estudo, não foram observadas maiores proporções de hiperparatireoidismo (PTH > 65 pg/mL) entre aqueles com 25(OH)D abaixo de 24 ng/mL. A secreção de PTH é controlada pela vitamina D e o cálcio via receptor de vitamina D e receptor sensor do cálcio, respectivamente. Apesar da correlação negativa bem estabelecida entre níveis de PTH e vitamina D, a ausência de um aumento compensatório dos níveis de PTH em cirróticos com níveis reduzidos de 25(OH)D já foi descrita anteriormente (40). As possíveis explicações para este fator incluem polimorfismos do gene do receptor de vitamina D e supressão da secreção de PTH por aminoácidos-L que ativam receptores sensores do cálcio (40). No entanto, mais estudos são necessários para elucidar este fenômeno.

5 – CONCLUSÃO

É possível concluir que, nesta casuística de pacientes cirróticos com função hepática relativamente preservada, a prevalência de hipovitaminose D foi elevada e esteve associada à adiposidade e cor de pele não-branca, mas não à gravidade da doença hepática. Hiperparatireoidismo foi frequente, porém sem associação com níveis reduzidos de 25(OH)D. Estes achados corroboram a recomendação de rastreamento da hipovitaminose D entre cirróticos, mas também sugerem que a relação entre os níveis de 25(OH)D e a intensidade da disfunção hepática em cirróticos parece ser mais complexa do que o previamente descrito. Novos estudos investigando o papel de outros fenômenos como a endotoxemia e o processo inflamatório crônico são necessários para elucidação desta questão.

REFERÊNCIAS

1. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of hepatology*. 2013;58(3):593-608. Epub 2013/02/20.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51. Epub 2008/03/11.
3. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. Best practice & research *Clinical gastroenterology*. 2011;25(2):281-90. Epub 2011/04/19.
4. Lopez-Larramona G, Lucendo AJ, Gonzalez-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World journal of hepatology*. 2011;3(12):300-7. Epub 2012/01/05.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30. Epub 2011/06/08.
6. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S. Epub 2004/12/09.
7. Schmidt DR, Holmstrom SR, Fon Tacer K, Bookout AL, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(19):14486-94. Epub 2010/03/18.

8. Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013;33(3):338-52. Epub 2013/02/14.

9. Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, Scharnagl H, Pieber TR, Trauner M, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2012;32(5):845-51. Epub 2012/01/10.

10. Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Abdollahi A, Mazloumi M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatology international.* 2010;4(3):634-40. Epub 2010/11/11.

11. Malham M, Jorgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2011;17(7):922-5. Epub 2011/03/18.

12. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370(9603):1915-22. Epub 2007/12/11.

13. The classic: the state of calcium in the fluids of the body. I. The conditions affecting the ionization of calcium. Franklin C. McLean and A. Baird Hastings. *Clinical orthopaedics and related research.* 1970;(69):4-27. Epub 1970/03/01.

14. Robertshaw M, Lai KN, Swaminathan R. Prediction of creatinine clearance from plasma creatinine: comparison of five

formulae. *British journal of clinical pharmacology*. 1989;28(3):275-80. Epub 1989/09/01.

15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9. Epub 1973/08/01.

16. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70. Epub 2001/02/15.

17. D'Amico G, Villanueva C, Burroughs AK, Dollinger MM, Planas R, Sola R, et al. Clinical stages of cirrhosis: a multicenter cohort study of 1858 patients. *Hepatology*. 2010;52(4):329A.

18. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44(4):823-35. Epub 2006/09/29.

19. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(11):2540-5. Epub 1981/11/01.

20. Christakos S, Dhawan P, Peng X, Obukhov AG, Nowycky MC, Benn BS, et al. New insights into the function and regulation of vitamin D target proteins. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3-5):405-10. Epub 2007/01/30.

21. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber TR. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer

mortality. *Anticancer research*. 2009;29(9):3699-704. Epub 2009/08/12.

22. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nature reviews Cardiology*. 2009;6(10):621-30. Epub 2009/08/19.

23. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, Marz W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Molecular nutrition & food research*. 2010;54(8):1103-13. Epub 2010/03/31.

24. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2009;5(2):99-105. Epub 2009/02/03.

25. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2009;15(5):438-49. Epub 2009/06/06.

26. Petta S, Camma C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(4):1158-67. Epub 2010/02/18.

27. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza 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 : NMCD*. 2007;17(7):517-24. Epub 2006/08/25.

28. Crawford BA, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003;14(12):987-94. Epub 2003/09/25.

29. Falletti E, Bitetto D, Fabris C, Cussigh A, Fontanini E, Fornasiere E, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(24):3016-24. Epub 2010/06/24.

30. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcified tissue international*. 1997;60(2):148-54. Epub 1997/02/01.

31. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(11):1807-20. Epub 2009/06/23.

32. Silva BS, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalência de Deficiência e Insuficiência de Vitamina D e sua Correlação com PTH, Marcadores de Remodelação Óssea e Densidade Mineral Óssea, em Pacientes Ambulatoriais. *Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2008;52(3):482-8. Epub 2007/12/03.

33. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):53-8. Epub 2010/12/02.

34. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN, Jr. Anthropometry in body composition. An overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;904:317-26. Epub 2000/06/24.

35. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(7):4119-23. Epub 2005/04/28.

36. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(3):860-8. Epub 2007/03/09.

37. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clinical science*. 1972;43(3):413-31. Epub 1972/09/01.

38. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81. Epub 2007/07/20.

39. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Digestive Disease and Sciences*. 2010;55(9):2624-8. Epub 2009/12/05.

40. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(4):513-20. Epub 2007/01/16.

41. Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1996;11(5):417-21. Epub 1996/05/01.

42. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition reviews*. 2008;66(10 Suppl 2):S153-64. Epub 2008/12/05.

43. Waldron JL, Ashby HL, Cornes MP, Bechervaise J, Razavi C, Thomas OL, et al. Vitamin D: a negative acute phase reactant. *Journal of clinical pathology*. 2013. Epub 2013/03/05.

44. Giron-Gonzalez JA, Martinez-Sierra C, Rodriguez-Ramos C, Macias MA, Rendon P, Diaz F, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver International*. 2004;24(5):437-45. Epub 2004/10/16.

45. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Hegarty JE. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease. *Calcified tissue international*. 1999;64(4):295-300. Epub 1999/03/25.

ANEXO 1- Instrumento de coleta de dados

INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA: IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

Avaliadora: Telma Mariana

Dados de identificação e contato	
1. Nome:	nome
2. Número do prontuário:	num_pront
3. Data da avaliação: ____/____/____	data_aval
4. Data de nascimento: ____/____/____	data_nasc
5. Telefone residencial: (____)	tel_resid
6. Telefone celular: (____)	tel_celular
7. Outro telefone de contato 1: (____)	tel_contato1
8. Nome da pessoa de contato 2: (____)	nome_contato1
9. Outro telefone de contato 2: (____)	tel_contato2
10. Nome da pessoa de contato 2: (____)	nome_contato2

Critérios exclusão			
11. Incluído no estudo?	(0) Não	(1) Sim	incluido
12. Motivo da exclusão:	(0) Diagnóstico duvidoso de cirrose (1) Diagnóstico de hepatocarcinoma (2) Uso de interferon nos últimos 30 dias (3) Limitação da capacidade de compreensão (4) Recusa		motivo_excl
Características sócias demográficas			
13. Idade: ____ anos			idade
14. Sexo:	(0) Feminino (1) Masculino		sexo
15. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador):	(0) Branca (1) Parda (2) Negra (3) Amarela (4) Indígena (5) IGN		cor_pele
16. Estado civil: <i>Neste momento o (a) Sr.(a) está?</i>	(0) Casado ou morando com companheiro (1) Solteiro (2) Divorciado ou separado (3) Viúvo (4) IGN		estado_civil

Comorbidades				
Algum médico já disse que o senhor tem ou teve: (complementar com dados do prontuário)				
17. Pressão alta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	has
18. Diabetes	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	diabetes
19. AIDS/HIV	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hiv
20. Asma	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	asma
21. Enfisema ou bronquite crônica (DPOC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dpoc
22. Infarto do miocárdio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	iam
23. Angina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	angina
24. Derrame (AVC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	avc
25. Colesterol alto	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dislipidemia
26. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	icc
27. Insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insuf_renal
28. Hipotireoidismo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipotir
29. Osteoporose ou osteopenia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	osteop
30. Artrite reumatóide	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	artrite
31. Lupus	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	lupus
32. Depressão	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	depressao
33. Tuberculose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	tuberc

Medicações				
(complementar com dados do prontuário)				
<i>O senhor faz uso regular de alguma das medicações abaixo?</i>				
34. Propranolol Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	proprano dose_propra
35. Espironolactona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	espiro dose_espiro
36. Furosemida	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	furo dose_furo

Dose: _____ mg/d				
37. Lactulose Dose: _____ ml/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	lactulose dose_lactulose
38. Norfloxaciná Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	norflo dose_norflo
39. Alendronato Dose: _____ mg/sem	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	alendro dose_alendro
40. Cálcio Nome comercial: _____ Nº comprimidos/d: _____ Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	calcio dose_calcio
41. Vitamina D Nome comercial: _____ Nº gotas/d: _____ Dose: _____ UI/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	vitamd dose_vitamd
42. Hidroclorotiazida Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hctz dose_hctz
43. Prednisona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pred dose_pred
44. Remédio oral para diabetes Qual? _____	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipoglicem qual_hipogl
45. Insulina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insulina
46. Remédio para triglicérides (fibratos)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	fibrato
47. Remédio para colesterol alto (estatinas)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	estatinas
Quais outras medicações o senhor fez uso regular nos últimos 30 dias (anotar os nomes):				
				med1
				med2
				med3
				med4
				med5
				med6
				med7
				med8

Hábitos de vida – Consumo de álcool	
48. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas? (0) Não tenho e nunca bebi - pule para a pergunta nº 56 (1) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias - pule para a pergunta nº 52	etilismo

(2) Ainda bebo – continue abaixo	
Etilismo atual	
49. Há quantos anos o Sr. (a) começou a beber? _____ anos	dur_etilismoatu
50. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) toma bebidas alcoólicas? (0) Menos que uma vez ao mês (1) Uma vez ao mês (2) Duas vezes ao mês (3) Uma vez por semana (4) Duas vezes por semana (5) Três vezes por semana (6) Quatro vezes por semana (7) Cinco vezes por semana (8) Seis vezes por semana (9) Todos os dias (10) NSA (99) IGN	freq_etilismoatu
51. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: () Cerveja; volume em ml _____ () Vinho ou champanhe; volume em ml _____ () Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem	dose_alcoolatu
Etilismo prévio	
52. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente? _____ meses	tempo_abst
53. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas? _____ anos	dur_etilismoprev
54. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas? (1) Mensalmente ou menos (2) Uma vez ao mês (3) Duas vezes ao mês (4) Uma vez por semana (5) Duas vezes por semana (6) Três vezes por semana (7) Quatro vezes por semana (8) Cinco vezes por semana (9) Seis vezes por semana (10) Todos os dias (11) NSA (99) IGN	freq_etilismoprev
55. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo)	dose_alcoolprev

Bebida: () Cerveja; volme em ml _____ () Vinho ou champanhe; volume em ml _____ () Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Hábitos de vida – Tabagismo	
56. O Sr. (a) fuma ou já fumou? (0) Nunca fumei - pule para a pergunta nº 62 (1) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta nº 59 (2) Ainda fumo – continue abaixo	tabagismo
Tabagismo atual	
57. Há quantos anos o Sr. (a) começou a fumar? _____ anos	tempo_tabagatu
58. Quantos cigarros o Sr. (a) usa em média por dia? _____ cigarros	cigar_diaatu
Tabagismo prévio	
59. Há quantos anos o Sr. (a) parou de fumar completamente? _____	tempo_semfumo
60. Por quantos anos o Sr. (a) teve o hábito de fumar? _____ anos	tempo_tabagprev
61. Quantos cigarros o Sr. (a) usava em média por dia? _____ cigarros	cigar_diaprev

Complicações prévias da cirrose hepática				
<i>O senhor tem ou já teve algum dos problemas abaixo?</i>				
(complementar com dados do prontuário)				
62. Inchaço nas pernas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	edema_prev
63. Água na barriga (ascite)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ascite_prev
64. Retirou líquido da barriga (paracentese)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	paracent_prev
65. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_prev
66. Internação por confusão mental (encefalopatia)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_prev
67. Internação por infecção no líquido da barriga (PBE)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pbe_prev
68. Internação por complicações da cirrose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	interna_prev
69. Data primeira internação (mês/ano): _____/_____				data_intern

RFH – Avaliação Subjetiva Global

Informações Clínicas – Nas últimas duas semanas o Sr. (a) apresentou? (leve: ≤ 1 semana; moderada: até 2 semanas; grave: > 2 semanas)					
70. Diminuição de apetite	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_anorex
71. Náuseas ou ânsia de vômito	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_ausea
72. Vômitos	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_vomitos
73. Dificuldade para mastigação	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_mastiga
74. Dificuldade para engolir	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_disfagia
75. Sintomas de má digestão	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_indigest
76. Dor ou desconforto na barriga	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_dorabd
77. Em média, quantas evacuações o Sr. (a) apresenta por dia? ____ vezes/dia					rfh_evac
78. Habitualmente como é a consistência das fezes?	(0) Ressecadas	(1) Sólidas	(2) Pastosas	(3) Líquidas	rfh_consistfez
79. Habitualmente como é a coloração das fezes? _____					rfh_corfez
80. O Sr. apresentou alguma infecção nas últimas duas semanas?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	rfh_infec	
81. Data infecção: _____ / _____ / _____					rfh_datainfec
82. Disfunção renal (apenas dados história)	(0) Ausente (sem queixas ou história de doença renal)	(1) Leve (diminuiçã o subjetiva do vol urinário)	(2) Moderada (disfunção renal diagnostica da sem diálise)	(3) grave (Diálise)	rfh_disfrenal
83. Encefalopatia hepática (West-Haven)	(0) Ausente (G0)	(1) Leve (G1/G2)	(2) Moderada (G3)	(3) grave (G4)	rfh_encefalop
84. Sangramento digestivo	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_sangr
Perda ou ganho de peso					
85. Peso habitual: _____ kg					rfh_pesohabit
86. Perdeu peso nos últimos 6 meses	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	rfh_perdpeso	

87. Quantidade perdida: _____ kg					rfh_pesoperdido
88. %perda peso relação ao habitual: _____% (= peso habitual – peso atual / peso habitual x 100)					rfh_percentperd
Capacidade funcional					
89. Atividade Física (0) Trabalhando conforme habitual (1) Trabalhando com restrições: maior cansaço ou grau de dificuldade para exercer as atividades cotidianas. (2) Em tratamento ambulatorial: restrito ao ambiente domiciliar, com suas atividades cotidianas interrompidas e tendo de permanecer sentado a maior parte do tempo. (3) Restrito ao leito: A maior parte do tempo acamado.					rfh_ativfisica
90. Fadiga	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_fadiga
Ingesta alimentar					
91. Apetite		(0) Bom	(1) Razoável	(2) Ruim	rfh_apetite
92. Saciedade precoce	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_saciedade
93. Alterações de paladar	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_paladar
94. Requerimento estimado (Schofield): _____ kcal					rfh_requerim
95. Ingesta diária conforme recordatório: _____ kcal/d RECORDATÓRIO ALIMENTAR EM FORMULÁRIO ESPECÍFICO					rfh_ingestadi
96. Restrições dietéticas: _____					
97. Suplementos nutricionais:		(0) Oral	(1) Enteral	(2) Parenteral	rfh_suplement
98. Ingesta alimentar	(0) Adequada > requer diário	(1) Inadequada < req e >500kcal/d	(2) Insignificante < 500kcal/d	rfh_ingesta	
Impressão geral do estado nutricional pelo pesquisador:					

RFH – Avaliação Física					
99. Estoque de gordura subcutânea		(0) Bom	(1) Razoável	(3) Ruim	rfh_gordura
100. Diminuição da massa muscular	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) Grave	rfh_musculo
101. Edema: (0) Ausente (1) Até tornozelo (+) (2) Até joelho (++) (3) Até raiz de coxa (+++)					edema_atu

(4) Anasarca (++++)	
102. Ascite: (0) Ausente (1) Grau 1 (apenas ultrassonográfica – ver último USG prontuário) (2) Grau 2 (moderada não tensa) (3) Grau 3 (ascite importante/tensa)	ascite_atu

Dados complementares de exame físico				
103. Pressão arterial sistólica:				pasist
104. Pressão arterial diastólica:				padiast
105. Frequência cardíaca:				fcard
106. Saturação de oxigênio (paciente de pé):				sao2
107. Icterícia: (0) Ausente (1) 1+ (2) 2++ (3) 3+++ (4) 4++++				ictericia
108. Fala arrastada	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	fala
109. Sonolência	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	sono
110. Desatenção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	desatencao
111. Flapping	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	flapping
112. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven): (0) Ausente – Nenhuma anormalidade detectada. (1) Grau 1 – falta atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado. (2) Grau 2 – Flapping; letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade. (3) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante. (4) Grau 4 – coma.				encef_atu

Dados de antropometria	
113. Peso (kg): _____	peso
114. Peso seco estimado: _____	peso_seco
115. IMC (peso seco): _____ kg/m ²	imc_pesoseco
116. Altura (cm): _____	altura
117. Circunferência do braço 1 (cm): _____	circ_braço1
118. Circunferência do braço 2 (cm): _____	circ_braço2
119. Circunferência do braço 3 (cm): _____	circ_braço3
120. Prega cutânea tricipital 1 (mm): _____	prega_tric1
121. Prega cutânea tricipital 2 (mm): _____	prega_tric2
122. Prega cutânea tricipital 3 (mm): _____	prega_tric3
123. Força aperto de mão 1: _____	forca_mao1

124. aperto de mão 2:	forca_mao2
125. Força aperto de mão 3:	forca_mao3
126. Circunferência muscular do braço (cm): _____ (=CB – (0,314 x PCT))	cmb

Dados complementares de prontuário				
Etiologia da doença hepática crônica (marcar mais de uma se presente)				
127. Hepatite B	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_b
128. Hepatite C	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_c
129. Álcool	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	alcool_etiol
130. Hepatite auto-imune	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_ai
131. Cirrose biliar primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cbp
132. Colangite esclerosante primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cep
133. Hemocomatose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hemocr
134. Esteatohepatite não-alcoólica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	nash
135. Criptogênica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cripto_etiol
136. Outra: _____				outra_etiol
Hepatocarcinoma:				
137. Diagnóstico HCC?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hcc
Endoscopia digestiva alta:				
138. Data última EDA: ____/____/____				data_eda
139. Varizes esôfago	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	varesof_eda
140. Varizes gástricas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	vargastr_eda
141. Gastropatia hipertensiva portal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	gastrop_eda
Hipertensão portal (no caso de ausência de indícios na EDA)				
142. Outros indícios de hipertensão portal em exame de imagem (USG/TC/RM)?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipert_imag

Diagnóstico de cirrose hepática
(Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA \geq 1,1)

OU exame de imagem sugestivo)	
143. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática (no caso de mais de uma resposta, escolha o menor número): (0) Biópsia hepática mostrando cirrose (1) Hipertensão portal + exame de imagem sugestivo de cirrose (2) Hipertensão portal + estigmas clínicos de insuficiência hepática crônica (3) Hipertensão portal + alterações laboratoriais sugestivas de cirrose (4) Outro	diagn_cirrose
144. Especificar outro critério diagnóstico: _____	outrocrit_cirrose
Categorização do estado nutricional	
145. IMC categorizado (peso seco): (0) < 20 (1) ≥ 20	imc_cat20
146. Circunferência muscular do braço categorizada de acordo com o percentil (0) < percentil 5 (1) ≥ percentil 5	cmb_catperc5
147. Ingesta alimentar (já definida e digitada acima) (0) Adequada (1) Inadequada (2) Insignificante	
148. Categoria provisória de acordo com o algoritmo (RFH): (0) Adequadamente nutrido (1) Moderadamente malnutrido (ou suspeita de) (2) Gravemente malnutrido	diagn_nutriprov
149. Substituição subjetiva de categoria (permitida mudança de apenas uma categoria) (0) Não (1) Redução de uma categoria (2) Aumento de uma categoria	muda_subj
150. Categorização nutricional final (após substituição subjetiva) (0) Adequadamente nutrido (1) Moderadamente malnutrido (ou suspeita de) (2) Gravemente malnutrido	diagn_nutrifinal

Exames Laboratoriais					
151. Data da coleta: ____/____/____					data_coleta
<i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso</i> <i>No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar <XXX</i> <i>Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i>					
Creatinina		ex_crea	Insulina		ex_insul
Uréia		ex_ureia	TSH		ex_tsh

Hemoglobina		ex_hemogl	T3		ex_t3
Hematócrito		ex_hematocr	T4 Livre		ex_t4
Leucometria (n)		ex_leucome	IGF-1		ex_igf1
Formas jovens (n)		ex_formjv	IGFBP-3		ex_igfbp3
Neutrófilos (n)		ex_neutrof	PCR		ex_pcr
Linfócitos (n)		ex_linfoc	PTH		ex_pth
Monócitos (n)		ex_monoc	Vitamina D		ex_vitad
Eosinófilos (n)		ex_eosinof	Cálcio total		ex_calciot
Basófilos (n)		ex_basof	Cálcio ion		ex_calcioion
Plaquetas		ex_plaque	Fósforo		ex_fosforo
AST		ex_ast	Col. Total		ex_coltotal
ALT		ex_alt	HDL		ex_colhdl
Fosf. Alcalina		ex_falcalina	LDL		ex_colldl
Gama-GT		ex_gamagt	VLDL		ex_colvldl
Bili Total		ex_bilitotal	Triglicerídeos		ex_triglicer
Bili Direta		ex_bilidireta	Hb glicada		ex_hbglicada
Albumina		ex_albumina	Adiponectina		ex_adipo
Alfa-feto		ex_alfafeto			
Ferro		ex_ferro			
Ferritina		ex_ferritina			
Transferrina		ex_transferr			
Ativ.protr.		ex_ativpro			
Tempo protr.		ex_tempopro			
RNI		ex_rni			
Glicemia		ex_glicemia			
Sódio		ex_sodio			
Potássio		ex_potassio			
TTPA (segundos)		ex_ttpaseg			
TTPA (relação)		ex_ttparel			

ANEXO 2 – Parecer consubstanciado do CEP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

PROJETO DE PESQUISA

Título: INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA:
Área Temática: IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

Pesquisador: Leonardo de Lucca Schiavon

Versão: 2

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

CAAE: 01062212.4.0000.0121

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 28074

Data da Relatoria: 28/05/2012

Apresentação do Projeto:

O objetivo do presente estudo é estudar marcadores de inflamação e disfunção endotelial em cirróticos acompanhados ambulatorialmente, relacionando-os às alterações metabólicas e nutricionais. Será realizado um estudo de coorte prospectivo que incluirá consecutivamente indivíduos portadores de cirrose hepática em acompanhamento ambulatorial. O tamanho da amostra é estimado em 170 pacientes. Espera-se identificar marcadores prognósticos em portadores de cirrose e também uma melhor compreensão da interação entre os aspectos metabólicos e variáveis relacionadas à inflamação e disfunção endotelial nestes pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Estudar marcadores de inflamação e disfunção endotelial em cirróticos acompanhados ambulatorialmente, relacionando-os às alterações metabólicas e nutricionais.

Objetivos Específicos

- Estimar a incidência de complicações da cirrose, taxa de internações hospitalares e mortalidade por causa hepática em seis meses;
- Estimar a prevalência e significado da desnutrição protéico-calórica em cirróticos;
- Estimar a prevalência da resistência insulínica em cirróticos, relacionando a sua presença a variáveis relacionadas ao estado nutricional, inflamação crônica e disfunção endotelial;
- Estudar os níveis séricos de adiponectina em cirróticos, investigando seu papel no prognóstico e o impacto das características nutricionais sobre a concentração sérica destes marcador;
- Investigar a prevalência e significado das alterações nos níveis de vitamina D, PTH e cálcio em portadores de cirrose hepática;
- Estudar o significado dos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 em pacientes portadores de cirrose hepática acompanhados ambulatorialmente;
- Estudar os níveis séricos de citocinas relacionadas à resposta inflamatória (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, IFN-γ, TNF-α e VEGF) como marcadores prognósticos nestes indivíduos e os fatores associados à sua concentração sérica;
- Investigar os níveis séricos de marcadores de disfunção endotelial (fator de Von Willebrand, E-selectina, P-selectina, Ativador do plasminogênio tecidual) como marcadores prognósticos nestes indivíduos e os fatores associados à sua concentração sérica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos aos participantes são aqueles relacionados a coleta de sangue por punção venosa.

No Relatório da Pesquisa consta que não há benefícios diretos para o participante. Entretanto, são apontados possíveis benefícios quanto ao tratamento da cirrose hepática.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa está bem elaborado, justifica e fundamenta a investigação. As questões éticas estão discutidas e contemplam as exigências da Resolução CNS n. 196/08.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: Projeto de Pesquisa; Folha de Rosto da CONEP; Declaração de anuência da instituição onde serão coletados os dados; TCLE; Resposta ao parecer

anterior do Comitê de Ética.

- Na Resposta ao parecer anterior do Comitê de Ética, o pesquisador responsável - Leonardo de Luoca Schiavon - informa que o Regulamento correspondente ao Protocolo de Desenvolvimento do banco de material biológico humano, exigido pela Resolução CNS nº 441/2011, não foi anexado porque a Direção Geral do Hospital Universitário não respondeu a solicitação para implantação de tal regulamento feita pelo pesquisador no ano de 2010. Assim, o pesquisador optou por reformular o Projeto de Pesquisa e os demais documentos retirando a proposta da criação do biobanco e reapresentou o projeto ao Comitê de Ética. Ressalta-se que a criação do biobanco é relevante para as pesquisas na área visto que permitiria novas análises e novas pesquisas, minimizando os custos e o desconforto para os sujeitos envolvidos.

- O TCLE está redigido de forma adequada e esclarece os sujeitos da pesquisa nos termos exigidos pela Resolução CNS n. 196/98.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 28 de Maio de 2012

Assinado por:

Washington Portela de Souza