

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

FERNANDA DAPPER MACHADO

OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA:

I. PREVALÊNCIA DE POLINEUROPATIA PERIFÉRICA E ASSOCIAÇÕES

II. NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E ASSOCIAÇÕES

Porto Alegre

2021

FERNANDA DAPPER MACHADO

OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA:

I. PREVALÊNCIA DE POLINEUROPATIA PERIFÉRICA E ASSOCIAÇÕES

II. NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E ASSOCIAÇÕES

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof. Dr. Helena Schmid

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Dapper Machado, Fernanda
OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA: I. PREVALÊNCIA
DE POLINEUROPATIA PERIFÉRICA E ASSOCIAÇÕES II. NÍVEIS
SÉRICOS DE VITAMINA D E ASSOCIAÇÕES / Fernanda Dapper
Machado. -- 2021.
129 f.
Orientador: Helena Schmid.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Obesidade. 2. Cirurgia bariátrica. 3.
Polineuropatias. 4. Vitamina D. I. Schmid, Helena,
orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Prof. Dra. Helena Schmid, pela oportunidade de trabalhar sob sua orientação e por me permitir desenvolver minhas habilidades como pesquisadora; aos meus colegas do Grupo de Pesquisa Neurometabólico, em especial ao colega Dr. Otto Henrique Nienov por todo companheirismo e amizade e compartilhamento de conhecimentos ao longo desses anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por dispor da bolsa de doutorado; aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia por todas as oportunidades e ensinamentos.

À equipe do Centro de Tratamento da Obesidade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, que possibilitou a execução deste trabalho.

Agradeço também minha família, meus pais, irmã e noivo por todo apoio e incentivo.

LISTA DE ABREVIATURAS

25OHD – 25-hidroxivitamina D

ARIC – do inglês, *Atherosclerosis Risk in Communities*

BS – do inglês, *Bariatric Surgery*

CAGE – do inglês, *Cut-down, Annoyed, Guilty and Eye Opener*

CB – Cirurgia Bariátrica

CI – do inglês, *Confidence Interval*

CRR – do inglês, *Cardiac Risk Ratio*

CVR – do inglês, *Cardiovascular Risk*

CVR-C – do inglês, *Classical - Cardiovascular Risk*

CVR-NC – do inglês, *Non-Classical Cardiovascular Risk*

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

GFR – do inglês, *Glomerular Filtration Rate*

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c – Hemoglobina Glicada

HDL-Cholesterol – do inglês, *High-Density Lipoprotein Cholesterol*

IMC - Índice de Massa Corporal

IPAQ – do inglês, *International Physical Activity Questionnaire*

JCR – do inglês, *Journal Citation Report*

LDL-Cholesterol – do inglês, *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*

MET – do inglês, *Metabolic Equivalent of Task*

MNSI – do inglês, *Michigan Neuropathy Screening Instrument*

NDS – do inglês, *Neuropathy Disability Score*

NHANES – do inglês, *National Health Nutrition Examination Survey*

NO – do inglês, *Nitric Oxide*

Non-HDL-Cholesterol – do inglês, *Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol*

NSS – do inglês, *Neuropathy Symptom Score*

OR – do inglês, *Odds Ratio*

PMS – do inglês, *Postmenopausal Status*

PNP – Polineuropatia Periférica

PostBS-PPN – do inglês, *Post-Bariatric Surgery Peripheral Polyneuropathy*

PPN – do inglês, *Peripheral Polyneuropathy*

PreBS-PPN – do inglês, *Pre-Bariatric Surgery Peripheral Polyneuropathy*

PreDM – Pré-Diabetes

PTH – Hormônio Paratireoidiano

RYGB – do inglês, *Roux en-Y Gastric Bypass*

SET – do inglês, *Solar Exposition Time*

SET-Total – do inglês, *Total Solar Exposition Time*

SET-Wend – do inglês, *Solar Exposition Time on Weekends*

SG – do inglês, *Sleeve Gastrectomy*

SM – Síndrome Metabólica

SOS – do inglês, *Swedish Obese Subjects*

STROBE – do inglês, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

TWL – do inglês, *Total Weight Loss*

UVB – Ultravioleta do Tipo B

UVR – do inglês, *Ultraviolet Radiation*

VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 Mapa Conceitual do Capítulo 1, 17

Figura 2 Ilustração do by-pass gástrico em Y de Roux (RYGB). Fonte: ASMBS, 2020., 19

Figura 3 Ilustração da gastrectomia em manga (SG). Fonte: ASMBS, 2020., 21

Figura 4 Mapa Conceitual do Capítulo II., 36

Figure 1. Flowchart showing inclusion and exclusion of subjects into the study, 105

Quadro 1 Resultado da busca de referências bibliográficas nas bases de dados, 16

Quadro 2 Causas de polineuropatia. Adaptado de Pop-Busui, et al., 2017., 23

Quadro 3 Resultado das buscas nas bases de dados., 35

Table 1 Distribution of continuous variables of anthropometric data, blood pressure, laboratory results, physical activity and sun exposure habits between the serum 25OHD levels quartiles., 123

Table 1 Evaluation of 721 participants with obesity before BS and its association with presence of PPN +. Qualitative variables are expressed by frequency and tested by Fisher's Exact Test and quantitative variables are expressed by median and interquartile interval and tested by Mann-Whitney., 79

Table 1. Characteristics of the participants with obesity Grade II and III and of the participants submitted to the bariatric surgery., 106

Table 2 Distribution of continuous variables of anthropometric data, physical activity, and sun exposure habits between the quartiles of serum 25OHD levels., 107

Table 2 Frequencies of categorical variables of sex, smoke, hypertension, vitamin D supplementation and ethnicity accordingly with 25(OH)D serum levels quartiles., 124

Table 2 Poisson Regression Models with a robust estimator with PreBS PPN prevalence as dependent variable., 81

Table 3 Evaluation of qualitative variables from 746 participants after BS and its association with presence of postBS PPN. Qualitative variables are expressed by frequency and tested by Fisher's Exact Test or Pearson's and quantitative variables are expressed by median and interquartile interval and tested by Mann-Whitney, 84

Table 3 Frequencies of categorical variables of high glycemic status, collection of blood for measurements in winter/autumn, ethnicity, metabolic syndrome, previous bariatric surgery and male sex according to 25(OH)D serum level quartiles., 108

Table 3 Ordinal Logistic Regression Model with the 25(OH)D levels divided by quartiles as dependent variable and systolic blood pressure, waist circumference, cardiac risk ratio, solar exposition time and HbA1c as independent variables, with log transformation to odds ratio., 125

Table 4 Ordinal logistic regression model with the 25(OH)D levels divided by quartiles as the dependent variable., 109

Table 4 Poisson Regression Models with a robust estimator with Post-BS PPN prevalence as the dependent variable., 86

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO I - OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA: PREVALÊNCIA DE POLINEUROPATIA E ASSOCIAÇÕES	15
I - 1 REFERENCIAL TEÓRICO	16
I - 1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
I - 1.2 MAPA CONCEITUAL	17
I - 1.3 CIRURGIA BARIÁTRICA.....	17
I - 1.3.1 Gastroplastia com Derivação Gástrica em Y de Roux - RYGB.....	19
I - 1.3.2 Gastrectomia Vertical - SG.....	20
I - 1.3.3 Atividade Física, Obesidade, Cirurgia Bariátrica.....	21
I - 1.4 POLINEUROPATIA PERIFÉRICA	22
I - 1.4.1 Avaliação de Polineuropatia Periférica.....	25
I - 1.4.2 Polineuropatia, Obesidade e Cirurgia Bariátrica.....	28
I - 2 JUSTIFICATIVA	30
I - 3 PROBLEMAS	31
I - 4 HIPÓTESES.....	32
I - 4.1 HIPÓTESES NULAS	32
I - 4.2 HIPÓTESES ALTERNATIVAS	32
I - 5. OBJETIVOS	33
I - 5.1 OBJETIVO GERAL	33
I - 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
CAPÍTULO II – OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA: NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E ASSOCIAÇÕES	34
II - 1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	35
II – 1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
II – 1.2 MAPA CONCEITUAL	36
II – 1.3 VITAMINA D.....	36
II – 1.3.1 Vitamina D, Obesidade e Cirurgia bariátrica	38
II – 1.3.2 Vitamina D, Obesidade, Exposição Solar e Etnia	40

II – 1.3.3 Vitamina D, Cirurgia Bariátrica e Atividade Física	42
II - 1.3.4 Vitamina D, Cirurgia Bariátrica, Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular	43
II – 2 JUSTIFICATIVA	46
II – 3 PROBLEMAS.....	47
II – 4 HIPÓTESES	48
II – 4.1 HIPÓTESES NULAS	48
II – 4.2 HIPÓTESES ALTERNATIVAS	48
II – 5 OBJETIVOS	49
II – 5.1 OBJETIVO GERAL	49
II – 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ARTIGO 1: PREVALENCE OF PERIPHERAL POLYNEUROPATHY BEFORE AND AFTER ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS AND SLEEVE GASTRECTOMY	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ARTIGO 2: SERUM LEVELS OF 25-HYDROXYVITAMIN D, SUN EXPOSURE AND PHYSICAL ACTIVITY OF SUBJECTS FROM A BARIATRIC CENTER IN SOUTHERN BRAZIL: A CROSS-SECTIONAL STUDY ..	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ARTIGO 3: 25-HYDROXYVITAMIN D, SUN EXPOSURE AND GLYCATED HEMOGLOBIN IN OBESE PEOPLE WITHOUT DIABETES IN SOUTHERN BRAZIL: A CROSS-SECTIONAL STUDY	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
PERSPECTIVAS FUTURAS	68

RESUMO

Objetivos: Antes e após a cirurgia bariátrica (CB) em mulheres pré e pós-menopáusicas e homens, avaliar: I. a prevalência e associações da polineuropatia periférica (PNP) e II. avaliar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) e associações.

Métodos: Estudo transversal em participantes obesos graus II e III antes e após CB, do tipo derivação gástrica em Y de Roux ou gastrectomia vertical. O Instrumento de Rastreamento de Michigan e o Questionário Internacional de Atividade Física (versão curta) foram utilizados para avaliar a presença de PNP e os Equivalentes Metabólicos gastos por semana. Participantes com Diabetes Mellitus e outras causas conhecidas de PNP foram excluídos. Para a avaliação de PNP foram incluídos 1467 participantes; para avaliação dos níveis séricos de vitamina D versus tempo de exposição solar e atividade física, foram avaliados 821 participantes antes e após CB e, na análise de vitamina D e fatores de risco cardiovascular (CVR), foram incluídos 511 participantes com obesidade grau II e III.

Resultados: I. A prevalência de PNP foi maior na obesidade comparada com o grupo pós-CB e, nos dois grupos a PNP se associou à pós-menopausa. II. Níveis séricos de 25OHD mais baixos se associaram com maior peso corporal e IMC e com baixa exposição solar no pré e pós-CB. Na avaliação de 25OHD e CVR, IMC e glicemia mais elevados se associaram com os menores quartis de 25OHD.

ABSTRACT

Aims: I. Evaluate peripheral polyneuropathy (PPN) prevalence and its associations and II. Evaluate 25-hydroxivitamin D serum levels (25OHD) before and after bariatric surgery (BS) on pre and post-menopausal women and men.

Methods: Cross-sectional study in grade II and III obese subjects before and after BS, Roux en-Y Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy. The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (short-version) were used to evaluate PPN presence and the Metabolic Equivalent of Task (MET) spent per week. Participants with Diabetes Mellitus or other known causes of PPN were excluded. To evaluate PPN 1467 were included; to evaluate 25OHD and solar exposure time and physical activity, 821 participants before and after-BS were included and, on the 25OHD and cardiovascular risk factors (CVR) analysis, 511 participants with grade II and III obesity were included.

Results: I. PPN prevalence was higher on obesity than post-BS, and in both groups, PPN prevalence was associate with post-menopause. II. Lower 25OHD serum levels were associated with higher body weight and BMI and with lower solar exposition time before and after-BS. On 25OHD evaluation with CVR, higher BMI and glycemia were associated with lower 25OHD quartiles.

INTRODUÇÃO

Os índices de obesidade vêm aumentando no Brasil e no mundo. De acordo com os dados do VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), a obesidade atinge cerca de 20% dos brasileiros e, Porto Alegre, cidade em que foi realizado este trabalho, está entre as capitais com maiores taxas de obesidade no país (1).

Apesar da alta ingestão de calorias, a dieta das pessoas com obesidade é, em geral, pobre em micronutrientes (2). A obesidade parece estar associada à polineuropatia periférica (PNP) (3), tendo mostrado, em estudo anterior do nosso grupo, associação independente da PNP com idade e estado pós-menopausal em mulheres obesas em avaliação para cirurgia bariátrica (CB) (4). Nos nossos trabalhos, a prevalência de PNP em obesos graves ficou em torno de 11% (4,5). Outros estudos também sugerem a associação de PNP e obesidade (6,7).

A ocorrência da PNP após a CB foi inicialmente descrita na literatura por relatos de casos. Os poucos estudos com base populacional disponíveis, todos retrospectivos, encontraram prevalências que variam entre 4,6 a 16% (8–10).

Estudo retrospectivo mais recente identificou uma incidência de 0,7% de manifestações neurológicas secundárias às deficiências de vitaminas do complexo B após a CB, sendo 15% dessas manifestações, polineuropatias. Dos participantes acometidos por complicações neurológicas, 77% haviam realizado RYGB (do inglês *Roux en Y Gastric Bypass*) e 19% SG (do inglês *Sleeve Gastrectomy*). Essas complicações ocorreram de dois meses a seis anos após a cirurgia. Essa incidência, no entanto, pode ter sido subestimada pelo fato de a avaliação ter sido realizada somente

nos pacientes com queixas relacionadas às complicações neurológicas durante consultas de acompanhamento somadas a níveis inadequados de vitaminas do complexo B (11).

Em estudos epidemiológicos, a PNP tem sido rastreada através do *Michigan Screening Neuropathy Instrument* (MNSI) utilizando-se o ponto de corte $\geq 2,5$, com especificidade de 79% e sensibilidade de 61%. O MNSI tem a vantagem de ser um instrumento de rastreio simples, não-invasivo e de rápida aplicação (12).

Embora existam estudos relacionando a presença de PNP com deficiências vitamínicas após a CB, não está definido se há associação do tipo de cirurgia com a presença de PNP. Também não está esclarecido se mulheres têm menor predisposição para a ocorrência de PNP, como ocorre no Diabetes Mellitus (DM) tipo 2.

A obesidade e sedentarismo se associam com PNP, mas também com níveis séricos baixos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) (13,14). Em parte, a diminuição dos níveis de 25OHD na obesidade pode ser explicada pela diluição ou sequestro da vitamina D na gordura corporal (13,15). Avaliações do nível de exposição solar e atividade física em obesos e após a CB são escassas na literatura e há indícios de que a exposição solar e atividade física são capazes de melhorar os níveis de 25OHD em indivíduos magros, embora isso ainda seja controverso quando se trata de obesos (13).

Por questões didáticas, este trabalho foi dividido em dois capítulos, um para avaliar a prevalência e fatores associados à PNP; e outro, para avaliar os níveis séricos de 25OHD e fatores associados, ambos em mulheres pré e pós-menopausa e homens com obesidade e após a CB.

**CAPÍTULO I - OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA: PREVALÊNCIA DE
POLINEUROPATIA E ASSOCIAÇÕES**

I - 1 REFERENCIAL TEÓRICO

I - 1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

A estratégia utilizada para a busca de referências bibliográficas iniciou com a definição dos descritores a serem utilizados, que foram: *polyneuropathies*, *bariatric surgery*, *Roux en-Y gastric by-pass*, *sleeve gastrectomy*, *obesity* e equivalentes. Em seguida, os MeSH ou *Entry Terms* foram traduzidos pelos seus equivalentes conforme a base de dados utilizada. Os resultados das buscas estão expostos no Quadro 1. As bases de dados pesquisadas incluíram Pubmed, Scielo e Embase.

Termos	Pubmed	Scielo	Embase
Polyneuropathies AND Bariatric Surgery	56	3	125
Polyneuropathies AND Sleeve Gastrectomy	28	0	29
Polyneuropathies AND Roux em Y Gastric Bypass	4	0	29
Polyneuropathies AND Obesity	287	2	433

Quadro 1 Resultado da busca de referências bibliográficas nas bases de dados.

A estratégia de busca foi montada durante o projeto de pesquisa e atualizada semanalmente através de ferramentas de alerta disponibilizadas pelas bases de dados. Outros trabalhos de interesse encontrados nas referências bibliográficas dos trabalhos lidos também foram incluídos.

I - 1.2 MAPA CONCEITUAL

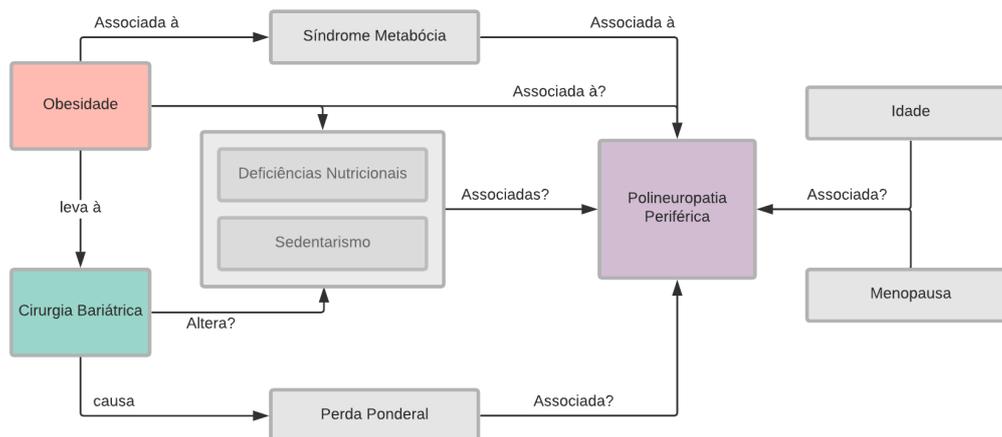


Figura 1 Mapa Conceitual do Capítulo 1.

A obesidade é um dos componentes da síndrome metabólica (SM) (16), alguns estudos sugerem que a SM e a obesidade estariam associadas com a PNP (3,4,17). Um número cada vez maior de obesos se submete à CB, e como consequência, acaba mudando hábitos de vida, o que poderia aumentar o nível de atividade física (18). A CB poderia interferir na prevalência de PNP por acentuar as deficiências nutricionais prévias, ou atenuá-las através da reposição, uma vez que sedentarismo e deficiências nutricionais poderiam estar associados à PNP (2). Por outro lado, o envelhecimento e o estado de pós-menopausa já foram descritos em associação com a PNP em obesos (5), o que poderia também ocorrer após a CB.

I - 1.3 CIRURGIA BARIÁTRICA

O tratamento para obesidade pode ser clínico, com associação de mudança de hábitos alimentares, uso de medicamentos e prática de atividade física, ou cirúrgico, através da CB. Conforme o Conselho Federal de Medicina, o tratamento cirúrgico é

indicado para os pacientes com índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m² ou IMC acima de 35 kg/m² associado a comorbidades (19). A CB, em comparação ao tratamento clínico, apresenta melhores resultados em relação à perda e manutenção do peso, além de reduzir o risco de desfechos graves (20).

A CB é o tratamento mais eficiente para perda de peso em pacientes com obesidade grave e comorbidades e tem grande impacto na melhora da qualidade de vida e na diminuição da morbimortalidade destes pacientes. Auxilia também no controle de doenças como hipertensão (HAS), apneia do sono, DM, dislipidemias e doenças osteoarticulares (21). Estudos do nosso grupo, bem como os de outros autores, demonstraram diminuição da necessidade de uso de medicamentos para o controle do DM tipo 2, HAS e dislipidemias em pacientes obesos e diabéticos após um ano da CB do tipo RYGB e SG (22–26).

A CB pode ser recomendada para pacientes com o IMC ≥ 40 kg/m², ou ≥ 35 kg/m² associado a comorbidades, sendo a forma mais eficaz de perda de peso nestes casos (19,20).

Devido à alimentação industrializada, pobre em micronutrientes, bem como às comorbidades associadas à obesidade; indivíduos obesos comumente apresentam deficiências nutricionais. Entre essas deficiências, as principais são as seguintes: ferro, vitamina B12 e vitamina D (2,27). Após a cirurgia pode ocorrer uma piora nestas deficiências nutricionais por fatores como vômitos, perda de superfície de absorção, diminuição da produção de suco gástrico, alterações na dieta, entre outros (21). Em geral, os procedimentos são realizados por via laparoscópica, com baixa morbidade e mortalidade (28).

I - 1.3.1 Gastroplastia com Derivação Gástrica em Y de Roux - RYGB

O procedimento cirúrgico do tipo RYGB é o procedimento bariátrico mais utilizado no mundo. A perda de peso decorrente deste procedimento é maior se comparado àqueles que atingem restritivamente o estômago. Neste procedimento, a porção superior do estômago é seccionada e uma nova bolsa é criada. Esta é anastomosada para no segmento proximal do jejuno (Figura 2). Como resultado, a ingestão de alimentos fica limitada e ocorre má-absorção de alguns nutrientes (28).

Como complicações desta cirurgia, comumente, são relatados problemas pós-cirúrgicos, como intolerância persistente a alimentos ricos em proteína e a síndrome de dumping precoce ou tardia. Esta última também é vista como um efeito colateral benéfico, uma vez que contribui para a não ingestão de alimentos ricos em açúcares e gorduras (27). Por outro lado, a síndrome de dumping e a ocorrência de vômitos e diarreia parecem estar associados à ocorrência de PNP após CB (9).

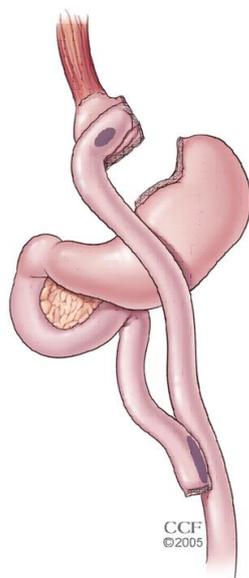


Figura 2 Ilustração do by-pass gástrico em Y de Roux (RYGB). Fonte: ASMBS, 2020.

Pacientes submetidos a cirurgia tipo RYGB apresentam alto risco de desenvolvimento de deficiências de ferro, vitaminas B12 e D (27). Apesar da suplementação vitamínica após CB, estes pacientes apresentam frequentemente níveis mais baixos de vitamina B12, mesmo não diagnósticos de deficiências. Talvez pela longa meia-vida da vitamina B12, aproximadamente 400 dias, os sintomas relacionados à sua deficiência serão percebidos meses ou anos após a cirurgia (29).

A diminuição dos níveis de vitamina B12 pode ocorrer pela ingestão insuficiente de alimentos-fonte, hidrólise inadequada da vitamina proveniente da dieta ou defeitos na quantidade e na interação do fator intrínseco com a vitamina B12 no estômago modificado pela cirurgia. A absorção da vitamina B12 requer fator intrínseco, produzido pelas células parietais gástricas, pH gástrico ácido e absorção no íleo, fatores estes que sofrem alteração na CB, em especial, a RYGB (7).

Em teoria, o RYGB levaria a uma diminuição dos níveis de vitaminas lipossolúveis circulantes, como a vitamina D, pela pequena interação das gorduras da dieta com os ácidos biliares. Porém, a perda de peso, e conseqüente perda de gordura corporal, parece contribuir de maneira mais importante para o aumento dos níveis séricos de 25OHD após esse tipo de procedimento (30).

I - 1.3.2 Gastrectomia Vertical - SG

A gastrectomia em manga (*sleeve gastrectomy*) está associada com a perda de 33 a 45% do excesso de peso corporal após o período de um ano. Neste procedimento uma porção (cerca de 80%) do estômago é retirada, sem desvios no caminho percorrido pelo bolo alimentar. A popularidade deste tipo de procedimento vem crescendo e recebeu acreditação pela Sociedade Americana de Cirurgia Metabólica e Bariátrica em 2011 tanto como procedimento único, quanto como um estágio de outro tipo de

procedimento, como o *duodenal switch*. Neste último caso, seu uso pode ajudar a diminuir o IMC do paciente antes da realização de procedimento disabsortivo, minimizando o risco cirúrgico (28).

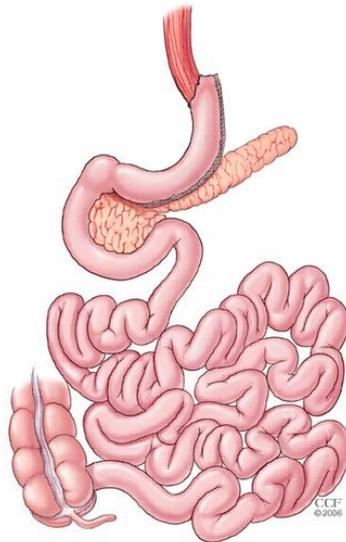


Figura 3 Ilustração da gastrectomia em manga (SG). Fonte: ASMBS, 2020.

Apesar de não muito comuns, já existem alguns relatos de casos de deficiências nutricionais após o SG, algumas com consequências neurológicas (31–33). Entre as complicações neurológicas relatadas está a PNP (34).

I - 1.3.3 Atividade Física, Obesidade, Cirurgia Bariátrica

Um estudo desenvolvido pela Clínica Mayo em Rochester correlacionou o tempo de atividade física moderada e perda de peso após um ano de CB. Para que se obtenha a perda de peso desejada após a CB são recomendados 150 minutos de atividade moderada por semana, o que corresponde às recomendações da Organização Mundial de Saúde para a manutenção da capacidade cardiorrespiratória (35). Por outro

lado, outros estudos estimaram uma necessidade maior de exercícios físicos semanais para evitar o ganho de peso nos pacientes pós-CB (36).

O estudo SOS (do inglês, *Swedish Obese Subjects*) comparou a atividade física de obesos submetidos à CB com obesos submetidos a tratamento clínico para obesidade. Neste estudo os pacientes foram classificados como sedentários ou ativos. O número de indivíduos ativos no período de lazer foi maior no grupo cirúrgico após 10 anos, apesar do grupo de tratamento clínico ser inicialmente mais ativo. Seis meses após a cirurgia até o final do estudo, o grupo CB passou a ser mais ativo e manteve-se ativo (37).

A atividade física moderada também está relacionada à melhora da qualidade de vida e a menor progressão da PNP em pacientes com DM tipo 2 (38), bem como a restes musculares melhores em pacientes com PNP crônica (39).

I - 1.4 POLINEUROPATIA PERIFÉRICA

PNP é um termo que indica uma desordem no sistema nervoso periférico. Apresenta-se inicialmente com formigamento, queimação e parestesia nos dedos e pés (40), podendo evoluir para calosidades, deformidade de Charcot, úlceras e amputações em casos mais graves (41,42).

Os sinais e sintomas da PNP variam dependendo do tipo de fibra envolvida. Quando as fibras grossas estão envolvidas, a propriocepção e o toque ficam debilitados; quando são as fibras finas, ocorre diminuição da sensibilidade térmica, além de dor e parestesias. A diminuição ou ausência do reflexo Aquileu frequentemente se associa com neuropatia assintomática, os casos mais avançados podem apresentar ulceração ou deformidade de Charcot (43).

Uma das causas mais comuns de PNP é o DM; outras causas conhecidas incluem a hanseníase (40), o alcoolismo (43), desordens metabólicas (40), tabagismo (43) e doenças infecciosas, como HIV, hepatite B e Lyme (44) (Quadro 2). Além dos pacientes diabéticos, a neuropatia crônica pode ser encontrada em indivíduos com intolerância à glicose, glicemia de jejum aumentada e até naqueles com tolerância normal à glicose (45).

Quadro 2 Causas de polineuropatia. Adaptado de Pop-Busui, et al., 2017.

PRIMÁRIAS	
Idiopática (criptogênica)	HEREDITÁRIAS/GENÉTICAS
	Na 1.7 – mutação Na 1.8 – mutação PN Familiar Amilóide Doença de Fabry Doença de Tangier
SECUNDÁRIAS	
METABÓLICAS	IMUNOLÓGICAS
Pré-diabetes Diabetes Mellitus Def de Vit B12 Dislipidemia Hipotireoidismo Doença Renal Crônica Perda ponderal	Doença Celíaca Sarcoidose Sjögren Artrite reumatoide Lúpus Vasculite Doença Inflamatória Intestinal Síndrome Paraneoplásica Gamopatia monoclonal
TOXINAS/MEDICAMENTOS	INFECCIOSAS
Antirretrovirais Antibióticos (metronidazol, nitrofurantoína, linezolida) Quimioterapia (bortezomibe) Flecainida Estatinas Álcool Intoxicação por vit B6	HIV Hepatite C Influenza

Entre os pacientes diabéticos, as PNP são mais prevalentes entre os homens, bem como as amputações. Os motivos pelos quais as mulheres diabéticas são menos frequentemente comprometidas não são conhecidos (46). Em estudo realizado pelo nosso grupo observamos associação de PNP com HDL-colesterol baixo (4), e o HDL-colesterol de homens é, em geral, menor que o de mulheres. Níveis séricos maiores de HDL-colesterol nas mulheres, poderia ter um efeito protetor, o qual poderia ser menos efetivo quando concomitante com sedentarismo, pós-menopausa e/ou envelhecimento.

Revisão sistemática com meta-análise, que incluiu 39 estudos, identificou na análise de subgrupo que os pacientes neuropatas com DM tipo 1 têm níveis elevados de triglicerídeos. O mesmo estudo concluiu que os indivíduos com níveis séricos elevados de triglicerídeos e LDL-colesterol têm maior risco de PNP diabética (47).

Conforme já citado, descrição de alterações sugestivas de PNP existem em obesos graves que não se submeteram à CB bem como seguindo-se à CB (6,7,48).

Segundo alguns autores, a rápida perda de peso decorrente do procedimento bariátrico pode aumentar a susceptibilidade dos nervos à compressão através da perda de tecido subcutâneo, perda de proteção do tecido adiposo e outras mudanças estruturais (21). Além disso, as deficiências nutricionais poderiam induzir atividade inflamatória aumentada e alterações de imunidade que talvez favoreçam a PNP. Segundo Landais, no entanto, o mecanismo mais importante implicado na patogênese das complicações neurológicas após CB seria o efeito de deficiências nutricionais decorrentes da má-absorção ou restrição alimentar (21).

No estudo SOS, a CB diminuiu a incidência de complicações microvasculares do DM em pacientes diabéticos, pré-diabéticos e normoglicêmicos. Porém, entre as complicações microvasculares, a PNP foi rara, talvez em parte porque o estudo não foi

desenhado para esta finalidade, e a CB somente se associou com a redução da sua incidência no subgrupo pré-diabético (49).

Estudo retrospectivo de 2004 comparou a frequência de PNP após CB e após colecistectomia: a prevalência de PNP foi de 16% pós-CB e 3% pós-colecistectomia (9). Em 2010 o mesmo grupo observou prevalência de PNP pós-CB de 7%, e essa menor prevalência foi associada à mudança no acompanhamento e tratamento dos distúrbios nutricionais relacionados à cirurgia (10).

Estudo de Callaghan e cols (2016), que avaliou a prevalência de PPN de acordo com o status glicêmico de 102 participantes obesos e 53 não obesos, mostrou prevalência de PPN de 29.0% em grupo obeso pré-diabético e de 34.6% em grupo obeso diabético, sendo sugerido que a diminuição do IMC e do estado de pré-DM deva ser considerado no gerenciamento da PPN (50).

Em pacientes com DM tipo 2, estudo retrospectivo que avaliou 4.683 participantes submetidos à CB, concluiu que a remissão do DM pós-cirúrgica, mesmo que temporária, diminui o risco de desenvolvimento das complicações microvasculares, entre elas a PNP (51).

I - 1.4.1 Avaliação de Polineuropatia Periférica

A presença da PNP pode ser avaliada de diferentes maneiras. Para o diagnóstico clínico utiliza-se exame físico e sintomas, sendo útil às vezes determinar também a velocidade de condução nervosa. Já para a avaliação epidemiológica, os testes de rastreamento para PNP têm sido bem aceitos e têm as vantagens de serem de fácil aplicação, baixo custo e minimamente invasivos (52). Dentre estes testes destacam-se o

MNSI, NSS (do inglês, *Neuropathy Symptom Score*) e NDS (do inglês, *Neuropathy Disability Score*), utilizados neste trabalho.

O MNSI é um instrumento composto por duas partes: um questionário com 15 questões autoadministráveis e o exame físico dos membros inferiores (12,52). O questionário apresenta questões sobre sintomas sensoriais positivos (dor, sensibilidade térmica, formigamento) e negativos (torpor), cólicas e fraqueza muscular, úlceras nos pés, calos e amputações (52). Uma resposta positiva para as questões 1-3, 5-6, 8-9, 11-12 e 14-15 e negativa nas questões 7 e 13 somam um ponto ao escore total. As questões 4 e 10 não avaliam PNP e, por isso, não acrescentam pontos ao escore (12).

Quando um ponto de corte ≥ 7 é adotado para o questionário, a sensibilidade e especificidade do teste são de 13 e 99% respectivamente. Ao diminuir o ponto de corte para ≥ 4 , o teste se torna 40% sensível e 92% específico. O ponto de corte $\geq 2,5$ para o exame físico, que será adotado neste trabalho e o foi em muitos outros da literatura, apresenta sensibilidade de 61% e especificidade de 79%, testado em pacientes com DM tipo 1 (12).

No exame físico, o profissional da saúde avalia a aparência dos dois pés, a presença de úlceras, o reflexo Aquileu e a sensibilidade vibratória. Cada etapa do exame corresponde a uma pontuação; um ponto é acrescido ao escore caso os pés apresentem calosidades, pele seca, deformações, infecções ou fissuras. Caso algum dos pés apresente úlcera, mais um ponto é adicionado (12,52).

No teste de sensibilidade vibratória, realizado com diapasão 128 Hz, é normal que o examinador consiga perceber a vibração por 5 segundos além do paciente quando o diapasão estiver posicionado no paciente, no primeiro dedo do pé, não apoiado, na segunda falange. O teste é repetido em uma das mãos do examinador para comparação

com o normal, na segunda falange distal do primeiro dedo. Quando o examinador puder perceber a vibração por um tempo superior a 10 segundos o teste é considerado anormal e um ponto é acrescido ao escore (12,53).

A sensibilidade à pressão é testada através do exame com monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07, aplicado no mesmo local que o diapasão. Este teste é capaz de mensurar em parte a função sensorial do paciente e a perda da sensibilidade à pressão. O monofilamento exerce uma pressão de 10g na pele quando dobrado (53).

O teste do reflexo Aquileu é realizado nos dois tendões com o paciente sentado e os pés pendentes, não apoiados. O examinador localiza o tendão e golpeia-o com o martelo neurológico. Na ausência do reflexo o teste é repetido com reforço: solicita-se ao paciente para que realize um movimento de puxar as mãos simultaneamente ao teste. O resultado do teste é um na ausência total de reflexo mesmo com reforço; 0,5, quando presente com reforço ou zero quando presente sem reforço (53). Um escore total para o MNSI igual ou acima de 2,5 é considerado positivo para PNP, sendo 8 pontos a pontuação máxima (12).

O NSS é um questionário em que os pacientes são perguntados sobre dor ou desconforto nas pernas e pés. Se o paciente descrever queimação, letargia ou formigamento, um escore de 2 pontos é atribuído. Cansaço, câimbras ou dor acrescentam um ponto ao escore. À presença de sintomas nos pés são atribuídos dois pontos, para sintomas na panturrilha, um. Caso os sintomas sejam exacerbados à noite, dois pontos são acrescidos; se não, um ponto é atribuído. Os pacientes são questionados a respeito de alguma manobra que possa reduzir os sintomas. O escore máximo atingido é nove. Um escore de 3-4 é considerado sintomas leves, 5-6 corresponde a escore moderado e 7-9, grave (48).

O NDS é utilizado para avaliar os sinais de PNP e inclui o exame do reflexo Aquileu, sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica nos dois pés. Como resultado dos testes o score máximo que pode ser atingido é 10 pontos, a partir de 6 pontos é considerado como resultado anormal, ou seja, positivo para PNP (12). Um escore de 3 a 5 pontos é considerado PNP leve, de 6 a 8 pontos, moderada e 9 ou 10 pontos, grave (48). A sensibilidade vibratória é testada com o diapasão de 128 HZ no ápice do primeiro pododáctilo; a sensibilidade dolorosa com uma agulha de ponta romba no mesmo ponto e a sensibilidade térmica com o cabo do diapasão resfriado. Os testes de sensibilidade recebem um ponto quando a sensibilidade está reduzida ou ausente. O reflexo Aquileu é marcado com um ponto quando presente com reforço ou dois pontos quando ausente (48). Para se diagnosticar a PNP os critérios são: sinais moderados com ou sem sintomas ou sinais e sintomas moderados, pelo menos. Sinais leves sozinhos ou com sintomas leves não são considerados adequados para diagnosticar a PNP (48).

I - 1.4.2 Polineuropatia, Obesidade e Cirurgia Bariátrica

PNP pode ocorrer por muitas causas, as mais frequentemente citadas são DM, hipotireoidismo, lúpus, deficiência de vitamina B12, HIV, hepatite e drogas neurotóxicas, entre as outras causas citadas anteriormente no Quadro 2 (44).

No caso da neuropatia diabética, os fatores de risco incluem: idade avançada (54), peso corporal aumentado (54), hiperglicemia (55–62), dislipidemias (57,60), aumento do estresse oxidativo (55–58), etilismo (61), hipotireoidismo (61), deficiência de vitamina B12 (61), síndrome metabólica e seus componentes (3,17,63) entre outros.

Estudo de Shangai, com 2035 participantes avaliados pelo NDS encontrou prevalência de 4% de PNP associado com SM, com um crescimento linear da prevalência de PNP de acordo com o número de componentes de SM. Além disso,

hemoglobina glicada (HbA1c), tratamento para DM e HAS também se associaram com PNP (64). Para Callaghan e colaboradores, utilizando o MNSI para avaliação dos participantes, a obesidade e o DM foram os principais condutores metabólicos para a PNP (3), de modo que sugerem ainda o gerenciamento da obesidade e da pré-DM, bem como outros fatores metabólicos como hiperlipidemia e HAS para o manejo clínico da PNP (50).

Estudos do nosso grupo avaliando obesos graves, sem DM, encontraram prevalência de PNP em torno de 11%. Quando as mulheres foram avaliadas, houve uma associação independente com idade e menopausa (4,5).

Inicialmente, em relatos de casos, a PNP foi descrita como uma complicação neurológica da CB (21), após Thaisetthawatkul e colaboradores, em estudos retrospectivos, demonstraram diminuição da prevalência de PNP em pacientes submetidos à CB através da adoção de um melhor controle nutricional (9,10).

Nos pacientes com DM tipo 2, os estudos têm indicado um papel protetor da CB em relação à prevalência de PNP, melhorando o peso, níveis de HbA1c, lipídios, além de sintomas neuropáticos e déficits e regeneração de fibras finas (65). Há indicação ainda de que a remissão do DM decorrente da CB diminui o risco de PNP mesmo entre aqueles que voltam a ter DM. Conforme Coleman e cols., para cada ano de remissão do DM, o risco de complicações microvasculares diminuem em 19% (51).

I - 2 JUSTIFICATIVA

A obesidade e a síndrome metabólica se associam com a PNP em indivíduos com e sem DM em alguns estudos com base populacional. Apesar de algumas divergências entre os estudos, a prevalência de PNP nessas populações tem se mostrado alta (3,63,64).

A PNP já foi considerada uma complicação da CB, inicialmente descrita em relatos de casos (21). Posteriormente, a prevalência de PNP e outras complicações neurológicas foram avaliadas através de estudos retrospectivos (9,10). Mais recentemente, um estudo retrospectivo avaliou a prevalência de PNP apenas em participantes pós-CB que apresentaram deficiência de vitaminas do complexo B (11). São escassos na literatura estudos de rastreamento de PNP em participantes submetidos à CB sem DM.

Considerando o crescimento dos índices de obesidade, a ausência de dados na literatura sobre a prevalência de PNP após a CB e os custos financeiros e de saúde associados à PNP, nos parece de grande importância a comparação da prevalência de PNP antes e após a CB, bem como os fatores associados à PNP nas duas situações.

Avaliar estes aspectos nos parece de interesse, uma vez que pacientes com PNP estão predispostos a úlceras e amputações e o conhecimento de fatores que se associam e que possivelmente sejam de risco poderá mudar a ênfase que se dá às condutas e recomendações no pós-operatório tardio da CB.

I - 3 PROBLEMAS

Há diferença na prevalência de PPN entre mulheres na pré e pós-menopausa e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em comparação com as mulheres na pré e pós-menopausa e homens que se submeteram à CB?

Há associação da prevalência de PNP com obesidade, síndrome metabólica, CB, nível de atividade física e estado pós-menopausal em mulheres e homens com obesidade graus II e III, sem DM, antes e após CB?

I - 4 HIPÓTESES

I - 4.1 HIPÓTESES NULAS

A prevalência de PPN é igual em mulheres na pré e pós-menopausa e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em comparação com as mulheres na pré e pós-menopausa e homens que se submeteram à CB.

A prevalência de PNP não se associa com obesidade, síndrome metabólica e seus componentes, CB, nível de atividade física e estado pós-menopausal em mulheres e homens com obesidade graus II e III, sem DM, antes e após CB.

I - 4.2 HIPÓTESES ALTERNATIVAS

A prevalência de PPN é maior em mulheres na pré e pós-menopausa e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em comparação com mulheres na pré e pós-menopausa e homens que se submeteram à CB.

A prevalência de PNP se associa com obesidade, síndrome metabólica e seus componentes, CB, nível de atividade física e estado pós-menopausal em mulheres e homens com obesidade graus II e III, sem DM, antes e após CB.

I - 5. OBJETIVOS

I - 5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar e comparar a prevalência de PNP em mulheres na pré- e pós-menopausa e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em pré- e pós-CB.

I - 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a associação de PNP com obesidade, síndrome metabólica e seus componentes, CB, nível de atividade física, idade e estado pós-menopausal em mulheres e homens com obesidade graus II e III, sem DM, tanto em pré, como em pós-operatório de CB.

**CAPÍTULO II – OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA: NÍVEIS SÉRICOS
DE VITAMINA D E ASSOCIAÇÕES**

II - 1 REFERENCIAL TEÓRICO

II – 1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

A estratégia utilizada para a busca de referências bibliográficas iniciou com a definição dos descritores a serem utilizados, que foram: e *vitamin D/vitamin D deficiency, obesity, bariatric surgery, exercise* e equivalentes. Em seguida, os MeSH Terms foram traduzidos pelos seus equivalentes conforme a base de dados utilizada. Os resultados das buscas estão expostos na Figura 1. As bases de dados pesquisadas incluíram Pubmed, Scielo e Embase.

Termos	Pubmed	Scielo	Embase
Vitamin D/Vitamin D deficiency AND Bariatric Surgery	566	23	1605
Vitamin D/Vitamin D deficiency AND Obesity	3883	115	10099
Vitamin D/Vitamin D deficiency AND Exercise	2744	30	5369

Quadro 3 Resultado das buscas nas bases de dados.

A estratégia de busca foi montada durante a fase de projeto de pesquisa e atualizada semanalmente através de ferramentas de alerta disponibilizadas pelas bases de dados. Outros trabalhos de interesse encontrados nas referências bibliográficas dos trabalhos lidos também foram incluídos.

II – 1.2 MAPA CONCEITUAL

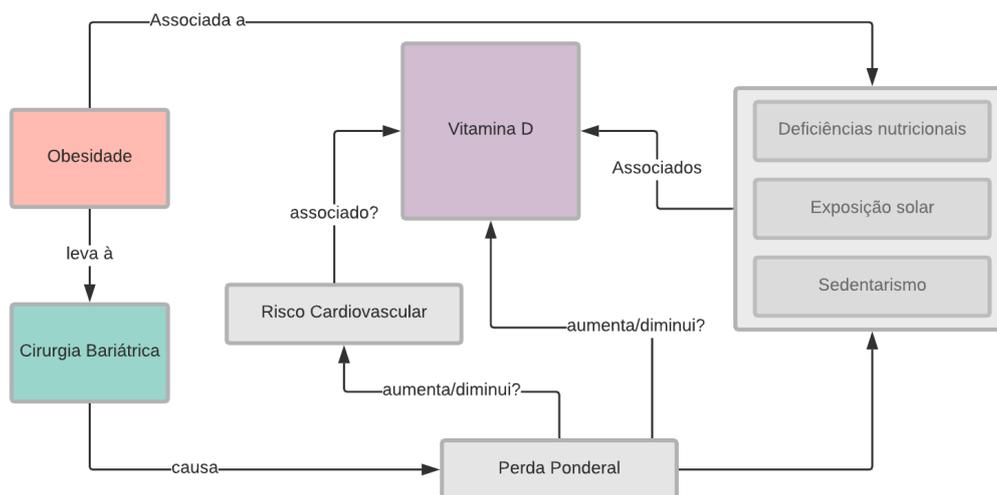


Figura 4 Mapa Conceitual do Capítulo II.

A obesidade está frequentemente associada a baixos níveis séricos de 25OHD (13), bem como a deficiências nutricionais, pouca exposição solar e hábitos sedentários (2,14). A CB, pela perda ponderal, em especial pela diminuição da gordura corporal que acarreta, poderia contribuir aumentando os níveis de 25OHD disponíveis. Deste modo, a CB contribuiria diminuindo o sedentarismo e aumentando a exposição solar, diminuiria o risco cardiovascular, que poderia estar associado aos níveis séricos de 25OHD.

II – 1.3 VITAMINA D

No corpo humano, a vitamina D é sintetizada sob exposição à radiação UVB (ultravioleta B) e, em condições ideais, a exposição solar cobriria 95% das necessidades diárias desta vitamina. Como a exposição humana à luz solar tem diminuído, as fontes alimentares da vitamina D, o colecalciferol (vitamina D3) e o ergocalciferol (vitamina

D2) passaram a também ter contribuição importante para os estoques de vitamina D do organismo. A absorção de vitamina D proveniente da dieta acontece na porção distal do jejuno e íleo juntamente com a gordura alimentar misturada com os sais biliares (66).

As principais funções da vitamina D incluem a regulação da absorção intestinal do cálcio e fósforo e manutenção dos seus níveis séricos. O hormônio paratireoideiano (PTH) interage com a vitamina D com a finalidade de manter estas funções, essenciais para a manutenção da atividade neuromuscular. A produção de PTH também é regulada pelo calcitriol em mecanismo de feedback. A deficiência de vitamina D aumenta os níveis de PTH e diminui a absorção intestinal de cálcio (66).

Além disto, a vitamina D pode estar envolvida na regulação da liberação de insulina pelas células beta-pancreáticas. Por outro lado, seu receptor está presente em células do sistema imunológico, e parece estar associada à longevidade (66).

Em mulheres, a deficiência/insuficiência de vitamina D a longo prazo é fator de risco para ocorrência de osteoporose (67–69). A reposição de vitamina D diminui a velocidade de perda da massa óssea, sendo por isso indicada para pacientes com níveis séricos diminuídos, hiperparatireoidismo secundário e com fatores de risco para osteoporose, pacientes com osteopenia ou com osteoporose relacionada à senilidade e uso de corticosteroides (69,70).

Do mesmo modo, um papel fisiológico importante da vitamina D tem sido descrito para a manutenção da massa e força muscular (71,72). Estes efeitos são demonstrados em estudos *in vitro* e *in vivo* e sugerem que a vitamina D mantém a força muscular de atletas e indivíduos ativos além de proteger contra lesões musculares (71). A suplementação com vitamina D parece favorecer um aumento da massa magra e ganho de massa óssea (71).

Dados do estudo NHANES (do inglês, *National Health Nutrition Examination Survey*) (2005-2006) mostram associação da concentração sérica de vitaminas, entre elas a 25OHD, e alta contagem de passos diária, sugerindo que a prática de atividades físicas melhore os níveis séricos da vitamina (73).

II – 1.3.1 Vitamina D, Obesidade e Cirurgia bariátrica

A obesidade está frequentemente associada à deficiência de vitamina D (66). Explicações para esta associação vem sendo buscadas pela comunidade científica, as propostas sendo: (a) baixa exposição solar dos pacientes obesos devido aos estigmas sociais relacionados com a obesidade; (b) sequestro da vitamina D circulante pelo tecido adiposo (1); (c) diluição simples da vitamina D pelo excesso de gordura visceral (2).

Wortsman e colaboradores (2000) avaliaram, em estudo do tipo caso-controle, os níveis de 25OHD em pacientes obesos e não obesos após exposição à luz ultravioleta ou dose oral de vitamina D₂. Os pacientes obesos tinham níveis de 25OHD basais mais baixos e, após a exposição à radiação, os níveis séricos ficaram 57% mais baixos que os níveis dos pacientes não obesos; apesar dos níveis do precursor 7-dehydrocholesterol na pele e sua conversão serem similares nos testes in-vitro. Além disso, o IMC estava inversamente correlacionado com as concentrações séricas pós irradiação e com o pico de concentração de vitamina após a administração oral (13). Este estudo foi o primeiro a propor a hipótese de sequestro de vitamina D pelo tecido adiposo.

Drincic e colaboradores, 2012, em estudo que comparou dados de tamanho e composição corporal e vitamina D, demonstraram que um modelo de diluição volumétrica explicaria toda a variabilidade nas concentrações séricas de 25OHD atribuídas à obesidade (15).

Carrelli e col. (2016) avaliaram as concentrações de vitamina D na gordura subcutânea e visceral em mulheres obesas comparadas com mulheres não obesas, mostraram que as pacientes obesas têm mais depósitos de vitamina D. Estes dados suportam a hipótese de que a maior massa adiposa dos pacientes obesos serve como depósito de vitamina D e, por isso, esses pacientes requerem maior ingestão de vitamina para atingir os níveis séricos considerados normais (74). Outra possibilidade para aumentar os níveis séricos de 25OHD, seria aumentar a exposição solar entre os obesos (75).

Em estudo longitudinal que comparou a suplementação de vitamina D em mulheres obesas e magras, as mulheres magras desenvolveram níveis séricos de 25OHD maiores que as obesas, o que indicou que as mulheres obesas necessitam de doses maiores para atingir os mesmos níveis (76). Tem sido apontado o fato de que após alguns tipos de CB, pela criação de desvio intestinal ocorreria má-absorção das vitaminas lipossolúveis por diminuição da interação das gorduras da dieta com os sais biliares (77).

A prevalência de deficiência de vitamina D após o RYGB chega a 51% (78). A frequência de deficiências vitamínicas foi semelhante no SG e no RYGB em ensaio clínico randomizado; neste estudo, a deficiência mais comum foi a de vitamina D (79).

Em ensaio clínico randomizado, que avaliou a perda de peso em mulheres pós-menopáusicas que receberam acompanhamento nutricional e de atividade física, divididas em grupos que receberam suplementação de vitamina D ou placebo, as doses de 2000 UI de vitamina D não aumentaram a perda de peso (80).

Em revisão sistemática de ensaios clínicos, não foi possível estabelecer claramente o benefício da reposição de vitamina D nos marcadores glicêmicos e

inflamatórios. Apesar disso, parece haver uma influência do nível de 25OHD basal nos marcadores inflamatórios (81). Ensaio clínico em chineses também não encontrou melhora nos marcadores metabólicos de pacientes com síndrome metabólica que receberam suplementação de vitamina D (82).

Analisando três diferentes cortes prospectivas europeias, Larsen e col. (2016) não encontraram relação entre vitamina D e diferença de peso corporal ou circunferência da cintura. No entanto, em análise individual, um dos estudos avaliados mostrou associação entre maiores níveis séricos de 25OHD e menor ganho de peso (83). A contribuição da exposição solar não foi avaliada nestes estudos.

II – 1.3.2 Vitamina D, Obesidade, Exposição Solar e Etnia

Considerando que o suprimento de vitamina D pode ser obtido a partir de várias fontes, incluindo síntese cutânea, alimentos fontes de vitamina D e mobilização dos estoques corporais de vitamina D, o impacto de diferentes fontes nos níveis séricos de 25OHD deve ser influenciado por fatores individuais e ambientais (84,85). Conforme refletido pela variação sazonal dos níveis de 25OHD, a síntese cutânea de vitamina D induzida por UVB parece ser a principal fonte para a maioria dos indivíduos (86). Do mesmo modo, variações na latitude também devem ser importantes (84).

Como as concentrações de vitamina D₃ no sangue 24 horas após a irradiação de corpo inteiro são menores em indivíduos com obesidade quando comparados a indivíduos sem obesidade, menor ação da radiação ultravioleta após a exposição da pele, bem como diminuição do tempo de exposição ao sol, ambos descritos de obesos (13,75,87) devem ser mecanismos pelos quais níveis séricos de 25OHD diminuem. As recomendações para uso de altas doses de vitamina D em indivíduos obesos estão

relacionadas às informações acima, bem como a observações clínicas e ensaios clínicos randomizados (88).

A exposição ao sol e as atividades físicas aumentam os níveis de 25OHD em indivíduos magros (13), enquanto permanece a controvérsia sobre seu efeito em indivíduos com obesidade (14).

A exposição da pele aos raios ultravioleta desencadeia a liberação de vitamina D, mas também de óxido nítrico de locais de armazenamento dérmico para a corrente sanguínea (89,90).

A exposição ao sol é gratuita e, além de seus efeitos bem conhecidos no aumento da biodisponibilidade da vitamina D com efeitos positivos no metabolismo ósseo e mineral, a exposição ao sol também poderia desempenhar outros papéis importantes nos processos extra esqueléticos. Vários outros efeitos, além da síntese de vitamina D, são induzidos pela exposição à radiação ultravioleta (89,90). A pele humana é o maior depósito de óxido nítrico e seus derivados e a irradiação com doses relevantes de UVA induz a translocação de óxido nítrico para a circulação, levando à vasodilatação, redução da resistência vascular e redução da pressão arterial (90).

Se a exposição inadequada ao sol é um mecanismo importante pelo qual os níveis séricos de 25OHD diminuem na obesidade, devemos suspeitar que, em indivíduos obesos, não apenas os níveis de 25OHD são reduzidos, mas que outras anormalidades prejudiciais à saúde são concomitantes, como baixos níveis de óxido nítrico séricos, e que apenas a suplementação de vitamina D não poderia corrigí-las.

Em um estudo transversal no sul do Brasil, a alta prevalência de hipovitaminose D foi documentada e pode ser atribuída tanto a aumento do tecido adiposo quanto à

baixa exposição solar de indivíduos obesos (91). Levando isso em consideração, foi recomendado que todos os pacientes submetidos à CB recebessem suplementação de vitamina D antes mesmo dos procedimentos bariátricos (92). Porto Alegre, cidade daquele estudo, está na latitude -30° e, em latitudes positivas equivalentes, a síntese de vitamina D pela pele durante o inverno foi considerada nula (93).

Quanto à etnia, Dix e cols. (87), correlacionaram dados referentes à cor da pele e os níveis séricos de 25OHD em participantes obesos. Como resultado encontraram associação da cor natural da pele com a variação dos níveis de 25OHD, sugerindo que a cor natural da pele determine resposta nos níveis séricos de 25OHD quando ocorre a exposição solar.

II – 1.3.3 Vitamina D, Cirurgia Bariátrica e Atividade Física

Wicherts e col. mostraram que níveis de 25OHD abaixo de 20 ng/ml estavam associados com baixo desempenho físico e um grande declínio deste desempenho, na população idosa holandesa. tanto em homens quanto em mulheres. Como quase 50% da população tinha níveis séricos de 25OHD abaixo de 20 ng/ml, os autores sugeriram que estratégias de saúde pública deveriam ser dirigidas para este grupo (94).

Por outro lado, em outro estudo, níveis séricos adequados de 25OHD, ingestão de cálcio e obesidade menos grave correlacionaram-se positivamente com a melhora do desempenho muscular em participantes fisicamente ativos. Foi sugerido a partir destes dados, que determinando os níveis de 25OHD poderíamos ter um marcador de melhora do desempenho muscular, especialmente em adultos mais velhos, saudáveis com atividade física mais baixa. Os mesmos autores, no mesmo estudo, também sugerem que as concentrações de 25OHD e cálcio podem prevenir a fadiga muscular (95).

Ensaio clínico que comparou dois grupos de pacientes submetidos à CB (RYGB e SG), um grupo tratado com suplementação de vitamina D e cálcio no pré e pós-operatório e prescrição de atividade física e outro grupo com acompanhamento pós-operatório sem suplementação ou prescrição de atividade física constatou que os pacientes suplementados e fisicamente ativos apresentaram redução da perda de massa óssea e magra em relação aos pacientes não suplementados e fisicamente inativos (96).

II - 1.3.4 Vitamina D, Cirurgia Bariátrica, Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular

Síndrome Metabólica é o termo que corresponde à associação de fatores que aumentam o risco cardiovascular e inclui o aumento da circunferência da cintura, hiperglicemias, dislipidemias e HAS (97).

Uma associação de baixos níveis séricos de 25OHD com aumento da prevalência de DM, HAS, doença cardiovascular e risco cardiovascular também foi descrita por vários autores (98–100), muitos dos quais creditam essa relação à menor ação da vitamina D nessas condições, o que poderia resultar nas respostas alteradas dos tecidos endoteliais, células musculares lisas e cardiomiócitos (101,102).

As doenças cardiovasculares em geral são uma importante causa de morbimortalidade em pacientes obesos (103–105) e muitos dos efeitos da CB na mortalidade desses pacientes parecem ser devidos à diminuição do risco cardiovascular (106,107). Essa redução pode ser decorrente da melhora, após a cirurgia, tanto dos mediadores clássicos de risco cardiovascular, como pressão arterial e perfil lipídico, quanto por alterações em mediadores não-clássicos, como glicemia, HbA1c, quantidade de tecido adiposo visceral e perfil inflamatório (105–108).

A relação entre hipovitaminose e a obesidade com o risco de doença cardiovascular sugere que uma exploração mais aprofundada dos riscos à saúde associados ao estado de hipovitaminose D que ocorre na obesidade, e os possíveis determinantes do risco cardiovascular, devam ser pesquisados.

Níveis baixos de 25OHD sérica estão associados à diminuição da massa muscular em alguns estudos (109) e é provável que a diminuição da massa muscular tenha impacto no uso periférico de glicose (110,111), principalmente quando há resistência à insulina, como ocorre na obesidade (112,113).

Um estudo com 11.092 adultos não diabéticos sem história de doença cardiovascular, no Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades (ARIC) (114), identificou a HbA1c como fator de risco para doença cardiovascular e morte, mesmo antes do diagnóstico de DM e após a correção para glicemia em jejum (114). O estudo ARIC foi realizado em uma população de norte-americanos, brancos e negros, excluindo participantes com outra declaração de cor (114).

Associação inversa dos níveis séricos de 25OHD e HbA1c também foi encontrada no estudo de Hutchinson e cols. (115) na população nórdica, em sua maioria caucasiana, não diabética, que incluía obesos e não obesos. Neste estudo, os pacientes com DM foram excluídos apenas por um questionário respondido pelos participantes. Kositsawat e cols. (116) que avaliaram dados do NHANES na população adulta dos Estados Unidos da América com participantes com e sem obesidade e DM, também observaram associação de HbA1c com 25OHD. Nos dados do NHANES, a mesma associação somente não se repetiu na análise dos participantes mais jovens, de 18 a 34 anos.

Meta-análise que incluiu 35 estudos encontrou associação entre níveis séricos mais altos de 25OHD e menores níveis pressóricos, além de chance reduzida de HAS (117). Um estudo em população do nordeste brasileiro encontrou associação inversa entre os níveis de 25OHD e colesterol total, e LDL-colesterol, mostrando que há relação entre baixos níveis séricos de 25OHD e perfil aterogênico. Este mesmo trabalho não encontrou associação entre 25OHD e síndrome metabólica ou seus componentes (118).

II – 2 JUSTIFICATIVA

A obesidade está associada a baixos níveis séricos de 25OHD (13,119), porém os estudos são controversos em relação ao efeito da CB nos níveis séricos de 25OHD (120,121).

Alguns mecanismos poderiam explicar a associação entre obesidade e 25OHD baixa, entre eles um menor tempo de exposição solar dos pacientes obesos devido aos estigmas sociais relacionados à obesidade; sequestro da vitamina D circulante pelo tecido adiposo e a diluição simples da vitamina D pelo excesso de gordura visceral (15,119). Níveis baixos de 25OHD também têm sido associados com DM e HAS (101,116,122–125).

A relação entre os níveis de 25OHD e obesidade e o risco de doenças cardiovasculares (13) sugere a necessidade de uma exploração dos riscos associados aos níveis baixos de 25OHD entre os obesos e, por consequência, após a CB. Além disso, apesar das hipóteses de diluição ou sequestro da vitamina D no tecido adiposo, e da maior necessidade de exposição à radiação ultravioleta para obtenção dos mesmos níveis séricos de 25OHD nas mulheres obesas comparadas com as não-obesas (74), a relação da exposição solar e níveis de 25OHD e complicações esqueléticas e não esqueléticas necessita de mais investigação.

II – 3 PROBLEMAS

Há diferença entre os níveis séricos de 25OHD em mulheres na pré e pós-menopausa e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em comparação com mulheres na pré e pós-menopausa e homens que se submeteram à CB?

Há associação dos níveis séricos de 25OHD com exposição solar, obesidade, síndrome metabólica e seus componentes, CB e nível de atividade física em mulheres e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em pré- e pós-operatório de CB?

II – 4 HIPÓTESES

II – 4.1 HIPÓTESES NULAS

Os níveis séricos de 25OHD são semelhantes em mulheres na pré e pós-menopausa e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em comparação com mulheres na pré e pós-menopausa e homens após CB.

Os níveis séricos de 25OHD não se associam com exposição solar, obesidade, síndrome metabólica e seus componentes, CB e nível de atividade física em mulheres e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em pré- e pós-operatório de CB.

II – 4.2 HIPÓTESES ALTERNATIVAS

Os níveis séricos de 25OHD são maiores em mulheres na pré e pós-menopausa e homens com obesidade graus II e III, sem DM, em comparação com mulheres na pré e pós-menopausa e homens após CB.

Os níveis séricos de 25OHD se associam com exposição solar, obesidade, síndrome metabólica e componentes, CB e nível de atividade física em mulheres e homens com obesidade graus II e III, sem DM, antes e após CB.

II – 5 OBJETIVOS

II – 5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar e comparar os níveis séricos de 25OHD em mulheres na pré- e pós-menopausa e homens com obesidade graus II e III, sem DM, antes e após CB.

II – 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a associação dos níveis séricos de 25OHD com obesidade, síndrome metabólica e seus componentes, CB, nível de atividade física e exposição solar em mulheres e homens com obesidade graus II e III, sem DM, tanto em pré, como em pós-CB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2019* [Internet]. *Vigitel Brasil 2019 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados . 2020. 139 p.* Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/27/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf>
2. Astrup A, Bügel S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2019;43(2):219–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0143-9>
3. Callaghan BC, Gao LL, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M, et al. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(4):397–405.
4. Nienov OH, Matte L, Dias LS, Schmid H. Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes: Association with low HDL-cholesterol. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(4):324–31.
5. Dias LS, Nienov OH, Machado FD, Ramos CP, Rodrigues D, Menguer RK, et al. Polyneuropathy in Severely Obese Women Without Diabetes: Prevalence and Associated Factors. *Obes Surg* [Internet]. 2018; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-018-03627-0>
6. Russell JW, Feldman EL. Impaired glucose tolerance--does it cause neuropathy? *Muscle Nerve.* 2001;24(9):1109–12.
7. Becker D a., Balcer LJ, Galetta SL. The neurological complications of nutritional deficiency following bariatric surgery. *J Obes.* 2012;2012.
8. Abarbanel JM, Berginer VM, Osimani a, Solomon H, Charuzi I. Neurologic

- complications after gastric restriction surgery for morbid obesity. *Neurology*. 1987;37(2):196–200.
9. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Norell JE, Dyck PJB. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology*. 2004;63(8):1462–70.
 10. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Norell JE, Dyck PJB, Dyck JB. Good nutritional control may prevent polyneuropathy after bariatric surgery. *Muscle Nerve*. 2010;42(5):709–14.
 11. Punchai S, Hanipah ZN, Meister KM, Schauer PR, Brethauer SA, Aminian A. Neurologic Manifestations of Vitamin B Deficiency after Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2017;27(8):2079–82.
 12. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary P a., Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937–44.
 13. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–3.
 14. Klinedinst BS, Meier NF, Larsen B, Wang Y, Yu S, Mochel JP, et al. Walking in the Light: How History of Physical Activity, Sunlight, and Vitamin D Account for Body Fat—A UK Biobank Study. *Obesity*. 2020;28(8):1428–37.
 15. Drincic AT, Armas L a. G, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity* [Internet]. 2012;20(7):1444–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.404/nature06264>

16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical pr. Vol. 71, Hypertension. 2018. 13–115 p.
17. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, De Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, et al. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care*. 2016;39(5):801–7.
18. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, Dixon J, Cohen R, Morton J, et al. Bariatric-Metabolic Surgery Utilisation in Patients With and Without Diabetes: Data from the IFSO Global Registry 2015–2018. *Obes Surg* [Internet]. 2021 Feb 27; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-021-05280-6>
19. Brasil CF de M. Resolução CFM nº 2.131/2015. *Diário Of da União*. 2016;1.
20. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741–52.
21. Landais A. Neurological Complications of Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2014;
22. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1567–76.
23. Schmid H, Goelzer Neto CF, Dias LS, Weston AC, Espindola MB, Pioner SR, et al. Metabolic syndrome resolution by Roux-en-Y gastric bypass in a real world: a case control study. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(2):161–9.
24. Goelzer Neto CF. Avaliação das respercussões das terapêuticas clínica e cirúrgica da obesidade mórbida em um centro de tratamento multidisciplinar. Fundação

- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2012.
25. Dias LS. Neuropatia diabética e instabilidade ao andar em uma população de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 - associação com sintomas depressivos. Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2013.
 26. Matte L. Prevalencia de neuropatia diabética somática em obesos com síndrome metabólica. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2012.
 27. Rickers L, McSherry C. Bariatric surgery: nutritional considerations for patients. *Nurs Stand.* 2012;26(49):41–8.
 28. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Michael Gonzalez-Campoy J, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric. *Obesity.* 2009;17(1):S3–72.
 29. Koffman BM, Greenfield LJ, Ali II, Pirzada N a. Neurologic complications after surgery for obesity. *Muscle Nerve.* 2006;33(2):166–76.
 30. Coupaye M, Breuil MC, Rivière P, Castel B, Bogard C, Dupré T, et al. Serum vitamin D increases with weight loss in obese subjects 6 months after roux-en-y gastric bypass. *Obes Surg.* 2013;23(4):486–93.
 31. Scarano V, Milone M, Minno MND Di, Panariello G, Bertogliatti S, Terracciano M, et al. Late micronutrient deficiency and neurological dysfunction after laparoscopic sleeve gastrectomy : a case report. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(1):645–8.
 32. Durán B, Ruíz De Angulo D, Parrilla P. Beriberi: An uncommon complication of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(6):e53–5.
 33. Kröll D, Laimer M, Borbély YM, Laederach K, Candinas D, Nett PC. Wernicke Encephalopathy: a Future Problem Even After Sleeve Gastrectomy? A Systematic

- Literature Review. *Obes Surg.* 2016;26(1):205–12.
34. Medina ARDL, Noguera-Rojas W, Anitúa-Valdovinos MDM, Muñoz-Joachim C. Acute postgastric reduction surgery neuropathy and severe malnutrition after sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(1):119–21.
 35. Mundi MS, Lorentz P a., Swain J, Grothe K, Collazo-Clavell M. Moderate physical activity as predictor of weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2013;23(10):1645–9.
 36. Zalesin KC, Franklin B a., Miller WM, Nori Janosz KE, Veri S, Odom J, et al. Preventing Weight Regain After Bariatric Surgery: An Overview of Lifestyle and Psychosocial Modulators. *Am J Lifestyle Med.* 2010;4(2):113–20.
 37. Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004 Dec 11;351(26).
 38. Dixit S, Maiya AG, Shastry B a. Effect of aerobic exercise on peripheral nerve functions of population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A single blind, parallel group randomized controlled trial. *J Diabetes Complications.* 2013;2–9.
 39. Ruhland JL, Shields RK. The effects of a home exercise program on impairment and health-related quality of life in persons with chronic peripheral neuropathies. *Phys Ther.* 1997;77(10):1026–39.
 40. Klaus BD. Peripheral neuropathy. *Nurse Pract.* 1996;21(6):130–1.
 41. Dyck P, Davies J, Wilson D, Service E, Melton L, Pc O. Risk Factors for Severity of Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1479–86.
 42. Neumann C, Branchtein L, Schmid H. Severe autonomic neuropathy: How many symptoms? [1]. *Diabetes Care.* 1995;18(1):133–4.

43. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1–34.
44. Pop-Busui R, Boulton AJMM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(January):136–54.
45. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care.* 2009;32(2).
46. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman K a, Hokanson JL, Low P a, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology.* 1995;45(6):1115–21.
47. Cai Z, Yang Y, Zhang J. A systematic review and meta-analysis of the serum lipid profile in prediction of diabetic neuropathy. *Sci Rep [Internet].* 2021;11(1):1–20. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79276-0>
48. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36:150–4.
49. Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet].* 2017;5(4):271–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30061-X)
50. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Rothberg AE, Burant CF, et al. Exploring the association Between Metabolic Syndrome Components and Polyneuropathy in an Obese Population. *JAMA Neurol [Internet].* 2016 Dec

- 1;73(12):1468. Available from:
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2016.3745>
51. Coleman KJ, Haneuse S, Johnson E, Bogart A, Fisher D, O'Connor PJ, et al. Long-term microvascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery: Evidence for the legacy effect of surgery. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1400–7.
 52. Yang Z, Chen R, Zhang Y, Huang Y, Hong T, Sun F, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3).
 53. Yang Z, Zhang Y, Chen R, Huang Y, Ji L, Sun F, et al. Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2).
 54. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521–34.
 55. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):465–71.
 56. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The role of oxidative stress and antioxidante treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(9).
 57. Wiggin TD, Sullivan K a, Pop-busui R, Amato A, Sima A a F, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009;58(July):1634–40.
 58. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. Vol. 33, *Diabetes Care*. 2010. p. 434–41.
 59. Cameron NE, Cotter M a. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S31–7.
 60. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: Update on research definition, diagnostic criteria and estimation of

- severity. Vol. 27, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2011. p. 620–8.
61. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: The Monica/Kora Augsburg surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464–9.
 62. Callaghan BC, Feldman EL. Measuring neuropathy in obese populations: Challenge accepted. Reply to “Diagnostic accuracy of neuropathy tests in obese population remains elusive.” *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2018;129(7):1504–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2000732007&from=export>
 63. Hanewinkel R, Drenthen J, Ligthart S, Dehghan A, Franco OH, Hofman A, et al. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: A prospective population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1336–42.
 64. Han L, Ji L, Chang J, Wen J, Zhao W, Shi H, et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7(1):1–6.
 65. Azmi S, Ferdousi M, Liu Y, Adam S, Iqbal Z, Dhage S, et al. Bariatric surgery leads to an improvement in small nerve fibre damage in subjects with obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2021 Jan 27; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41366-020-00727-9>
 66. Bacci V, Silecchia G. Vitamin D status and supplementation in morbid obesity before and after bariatric surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;6:781.
 67. Kim D, Kim J. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and adiposity measurements in the general Korean population. *Nutr Res Pract*. 2016;10(2):206–11.

68. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop.* 2016;7(3):171–81.
69. Julián C, Lentjes MA, Huybrechts I, Luben R, Wareham N, Moreno LA, et al. Fracture risk in relation to serum 25-hydroxyvitamin D and physical activity: results from the EPIC-Norfolk cohort study . *J Bone Min Res.* 2016;1–17.
70. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med (Northfield Il).* 2016;16(4):360–4.
71. Moran DS, McClung JP, Kohen T, Lieberman HR. Vitamin D and physical performance. *Sport Med.* 2013;43(7):601–11.
72. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):859–71.
73. Choi JE, Ainsworth BE. Associations of food consumption, serum vitamins and metabolic syndrome risk with physical activity level in middle-aged adults: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *Public Health Nutr.* 2016;19(8):1–10.
74. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):237–42.
75. Piccolo BD, Hall LM, Stephensen CB, Gertz ER, Van Loan MD. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Overweight and Obese Adults Are Explained by Sun Exposure, Skin Reflectance, and Body Composition. *Curr Dev Nutr.* 2019;3(7):1–12.

76. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin d supplementation on serum 25OHD in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:195–200.
77. Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum JM. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* [Internet]. 2006;243(5):701–4; discussion 704-5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1570540&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
78. Shah M, Simha V, Garg A. Review: Long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4223–31.
79. Peterli R, Borbély Y, Kern B, Gass M, Peters T, Thurnheer M, et al. Early results of the swiss multicentre bypass or sleeve study (SM-BOSS): A prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2013;258(5):690–5.
80. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan C, Wang CY, Korde L, et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1015–25.
81. Zuk A, Fitzpatrick T, Rosella LC. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Inflammatory Markers and Glycemic Measures among Overweight or Obese Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. López Lluch G, editor. *PLoS ONE* [Electronic Resour. 2016 Apr;11(4):e0154215.
82. Yin X, Yan L, Lu Y, Jiang Q, Pu Y, Sun Q. Correction of hypovitaminosis D does not improve the metabolic syndrome risk profile in a Chinese population: a randomized controlled trial for 1 year. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(1):71–7.

83. Larsen SC, Ängquist L, Moldovan M, Huikari V, Sebert Y, Cavadino A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and longitudinal changes in weight and waist circumference: Influence of genetic predisposition to adiposity. *PLoS One*. 2016;11(4):1–18.
84. Leary PF, Zamfirova I, Au J, McCracken WH. Effect of latitude on vitamin D levels. *J Am Osteopath Assoc*. 2017;117(7):433–9.
85. Brouwer-Brolsma EM, Bischoff-Ferrari HA, Bouillon R, Feskens EJM, Gallagher CJ, Hypponen E, et al. Vitamin D: Do we get enough?: A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for vitamin D across Europe. *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1567–77.
86. van der Rhee H, de Vries E, Coomans C, van de Velde P, Willem Coebergh J. Sunlight: For Better or For Worse? A Review of Positive and Negative Effects of Sun Exposure. *Cancer Res Front* [Internet]. 2016 May 1;2(2):156–83. Available from: <http://cancer-research-frontiers.org/2016-2-156/>
87. Dix CF, Bauer JD, Martin I, Rochester S, Romero BD, Prins JB, et al. Association of sun exposure, skin colour and body mass index with vitamin D status in individuals who are morbidly obese. *Nutrients*. 2017;9(10):1–15.
88. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J* [Internet]. 2012;11(1):1. Available from: *Nutrition Journal*
89. Fleury N, Geldenhuys S, Gorman S. Sun exposure and its effects on human health: Mechanisms through which sun exposure could reduce the risk of developing obesity and cardiometabolic dysfunction. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(10).
90. Halliday GM, Byrne SN. An unexpected role: UVA-induced release of nitric oxide

- from skin may have unexpected health benefits. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2014;134(7):1791–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.33>
91. Vivian MA, Kops NL, Fülber ER, de Souza AC, Fleuri MASB, Friedman R. Prevalence of Vitamin D Depletion, and Associated Factors, among Patients Undergoing Bariatric Surgery in Southern Brazil. *Obes Surg*. 2019;29(10):3179–87.
 92. Cole AJ, Beckman LM, Earthman CP. Vitamin D status following bariatric surgery: implications and recommendations. 2014;(September).
 93. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
 94. Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJH, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2058–65.
 95. Al-Eisa ES, Alghadir AH, Gabr SA. Correlation between vitamin d levels and muscle fatigue risk factors based on physical activity in healthy older adults. *Clin Interv Aging*. 2016;11:513–22.
 96. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Zendeli A, Pirker T, Geiger C, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism after Bariatric Surgery: The BABS Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):672–82.
 97. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.

98. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease : dose-response meta-analysis of prospective studies 1 – 3. 2017;25:4–7.
99. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of Vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: A randomized control trial. *J Hypertens*. 2016;35(4):822–9.
100. Al-Ishaq RK, Kubatka P, Brozmanova M, Gazdikova K, Caprnda M, Büsselberg D. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Arch Physiol Biochem* [Internet]. 2019;0(0):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1628064>
101. Jorde R, Schirmer H, Wilsgaard T, Joakimsen RM, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Polymorphisms related to the serum 25-Hydroxyvitamin D level and risk of Myocardial infarction, diabetes, cancer and mortality. The Tromsø study. *PLoS One*. 2012;7(5).
102. Vaidya A, Sun B, Larson C, Forman JP, Williams JS. Vitamin D3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin II akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: An interventional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2456–65.
103. Masters RK, Powers DA, Link BG. Obesity and US mortality risk over the adult life course. *Am J Epidemiol*. 2013;177(5):431–42.
104. Pencina MJ, D’Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078–84.
105. Fan X, Wang J, Song M, Giovannucci EL, Ma H, Jin G, et al. Vitamin D status and risk of all-cause and cause-specific mortality in a large cohort: results from the UK

- Biobank. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;25(October):1–14.
106. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Peltonen M, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2613–7.
107. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric Surgery and Long-Term Cardiovascular Events. *Surv Anesthesiol.* 2012;56(6):327–8.
108. Johnson RJ, Johnson BL, Blackhurst DW, Bour ES, Cobb IV WS, Carbonell AM, et al. Bariatric surgery is associated with a reduced risk of mortality in morbidly obese patients with a history of major cardiovascular events. *Am Surg.* 2012;78(6):685–92.
109. Halfon M, Phan O, Theta D. Vitamin D: A review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
110. Pendergrass M, Bertoldo A, Bonadonna R, Nucci G, Mandarino L, Cobelli C, et al. Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic , obese nondiabetic , and genetically predisposed individuals. *Am J Physiol Metab.* 2007;292:92–100.
111. Abdul-Ghani MA, Defronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010;
112. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive Loss of Skeletal Muscle Mass in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1993–7.
113. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia Exacerbates Obesity-Associated Insulin Resistance and Dysglycemia : Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS Med.* 2010;5(5).
114. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J*

- Med. 2010;362(21):2030–1.
115. Hutchinson MS, Figenschau Y, Njølstad I, Schirmer H, Jorde R. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with glycated haemoglobin (HbA1c). The Tromsø Study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(5):399–406.
 116. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C Levels With Vitamin D Status in U.S. Adults. *Diabetes Care* [Internet]. 2010;33(6):1236–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215453>
 117. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Power C, Hyppönen E, Jorde R, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: A mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):719–29.
 118. Curvello-Silva KL, Oliveira NA, Silva TSS, Sousa CD, Daltro C. Association Between Cardiovascular Risk Factors and 25(OH)D Levels in Obese Patients. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;XX(Xx):1–5.
 119. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes.* 2011;36(3):387–96.
 120. Fox A, Slater C, Ahmed B, Ammori BJ, Senapati S, Akhtar K, et al. Vitamin D Status After Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy over 4 Years of Follow-up. 2019;
 121. Benenati N, Brocci FT, MacCora C, Neri O, Bufano A, Paolini B, et al. Italian Society of Obesity IX National Congress. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes* [Internet]. 2018 Oct 3;23(5):705–29. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624716778>
 122. Manousopoulou A, Al-Daghri NM, Garbis SD, Chrousos GP. Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: A systematic review and meta-analysis.

- Eur J Clin Invest. 2015;45(10):1113–26.
123. Vaidya A, Forman JP, Hopkins PN, Seely EW, Williams JS. 25-Hydroxyvitamin D is associated with plasma renin activity and the pressor response to dietary sodium intake in Caucasians. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2011;12(3):311–9.
124. Williams ED, Rawal L, Oldenburg BF, Renwick C, Shaw JE, Tapp RJ. Risk of cardiovascular and all-cause mortality: Impact of impaired health-related functioning and diabetes - The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1067–73.
125. Leu Agelii M, Lehtinen-Jacks S, Zetterberg H, Sundh V, Björkelund C, Lissner L. Low vitamin D status in relation to cardiovascular disease and mortality in Swedish women – Effect of extended follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet].* 2017;27(12):1143–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.013>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados nos artigos que compõe trabalho são frutos de dados de um projeto de pesquisa que buscou avaliar a prevalência de PNP em mulheres pré e pós-menopáusicas e homens, sem diabetes, com obesidade grau II e III antes e após a CB. Grande parte dos objetivos gerais e específicos propostos inicialmente foi respondida até aqui. Outros pontos ainda carecem de futuras investigações.

Neste trabalho, a prevalência de PNP foi maior nos participantes com obesidade quando comparados aos participantes após-CB. Tanto na obesidade, quanto após a CB, a PNP se associou com maior estatura e, após a CB, foi mais prevalente no RYGB do que no SG. Ao avaliarmos os níveis séricos de 25OHD, encontramos associação de menores níveis séricos de 25OHD e maior peso corporal e IMC. A hipovitaminose D foi mais prevalente entre os participantes com obesidade, em comparação com os participantes submetidos à CB e, nos dois grupos, se associou com baixo tempo de exposição solar.

Considerando os dados disponíveis para este estudo e os resultados encontrados, a avaliação da associação entre 25OHD, PNP e CB nos parece de interesse. Uma das propostas é a continuidade da análise do banco de dados atual, além de propor novos estudos que avaliem estes fatores com mais tempo de acompanhamento pós-CB.

Preliminarmente, em dados não apresentados neste trabalho, temos encontrado níveis mais altos de 25OHD nos neuropatas antes da cirurgia, o que não se repete após o procedimento bariátrico. Essa associação ainda não foi explorada, já que a literatura disponível até o momento não prevê essa associação.

Este trabalho contribui de modo expressivo para a formação do conhecimento acerca dos níveis de 25OHD, exposição solar e atividade física e prevalência de PNP em mulheres

pré e pós-menopáusicas e homens com obesidade graus II e III, sem diabetes, antes e após a CB.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A continuidade da avaliação dos dados disponíveis deste estudo nos parece evidentemente necessária para o esclarecimento das lacunas da literatura, além das questões levantadas pelos nossos trabalhos. Caso a volta à coleta de dados, interrompida precocemente devido à pandemia de Covid-19, um aumento do tamanho da amostra poderia esclarecer questões referentes à possível associação entre os níveis séricos de 25OHD e PPN.