




Andresa Renata Alves SÁ\*

 <https://orcid.org/0000-0002-1475-8117>

Cristiane Pereira da SILVA\*\*

 <https://orcid.org/0000-0002-8087-5725>

Ana Célia Oliveira dos SANTOS\*\*\*

 <https://orcid.org/0000-0002-9170-5684>

Recebido em: 08 de agosto de 2022.

Aprovado em: 30 de novembro de 2022.

## VITAMINA D NO TRATAMENTO DE ESTEATO-HEPATITE NÃO-ALCOÓLICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### RESUMO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, cujo objetivo foi avaliar como a literatura nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO, estabelece uma associação entre a vitamina D (VD) e a esteato-hepatite não-alcoólica (NASH ou NAFLD) e como o uso da suplementação dessa vitamina pode impedir a evolução da hepatopatia para estágios mais avançados, proporcionando melhor prognóstico e qualidade de vida aos pacientes. Para isso, foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica com características exploratórias, descritivas e coleta de dados qualitativa sobre o tratamento da VD na NASH, para a qual foram selecionados 10 artigos, de um total de 1067 trabalhos. Por meio da amostra selecionada, observa-se a necessidade da realização de novos ensaios clínicos randomizados com uma população maior, em um intervalo de tempo maior, aplicação de placebo e grupo controle, para que se possa ter segurança do público que pode se beneficiar com a suplementação de vitamina D.

**Palavras-chave:** Doença hepática. Suplementação. Vitamina D.

## VITAMIN D IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

### ABSTRACT

This is an integrative review study, which aims to evaluate how the literature in the databases Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences Information (LILACS), Virtual Health Library (VHL) and SciELO, establishes an association between vitamin D (VD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH or NAFLD) and how the use of supplementation of this vitamin can prevent the evolution of hepatopathy to more advanced stages, providing better prognosis and quality of life for patients. To this end, a broad literature search with exploratory, descriptive characteristics and qualitative data collection on the treatment of VD in NASH was conducted, for which 10 articles were selected from a total of 1067 papers. Through the selected sample, new randomized clinical trials with a larger population, in a longer time span, placebo application, and control group are needed in order to assure the public that could benefit from vitamin D supplementation.

**Keywords:** Liver disease. Supplementation. Vitamin D.

\* Nutricionista formada pela UPE e Especialista em Nutrição Clínica pelo Programa de Residência do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. e-mail: andresarenatasa@gmail.com

\*\* Doutora em Ciências Biológicas, Nutricionista pela UFPE, Tutora da Residência em Nutrição Clínica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. e-mail: crispsil@gmail.com

\*\*\* Doutora em Ciências Biológicas e Nutricionista pela UFPE, Coordenadora do Programa de Residência em Nutrição Clínica. E-mail: ana.oliveira@upe.br

## 1 INTRODUÇÃO

A Esteato-Hepatite Não Alcoólica, também conhecida pela sigla em inglês NASH, *Non-Alcoholic Steatohepatitis*, é uma doença hepática com características histológicas de hepatopatia induzida pelo álcool que ocorre em indivíduos que não fazem o uso abusivo de bebidas alcoólicas, sendo uma forma avançada de Hepatopatia Gordurosa Não Alcoólica conhecida pela sigla em inglês NAFLD, *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. Esta patologia é marcada pela concentração de gordura e inflamação no fígado que, se não revertida, predispõe ao desenvolvimento de cicatrizes (fibrose), cujo acúmulo leva a uma condição potencialmente fatal denominada de cirrose. Devido à ampla associação com a resistência à insulina (RI) e distúrbios relacionados, a NAFLD foi recentemente renomeada como Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (DHGAD) (COTRIM, 2009).

Clinicamente, NASH é um diagnóstico de exclusão que deve ser suspeitado como causa de hepatite crônica em indivíduos que negam consumo significativo de álcool e possuem testes sorológicos negativos para doenças hepáticas congênitas e outras causas adquiridas (CORTEZ-PINTO, 2008). Geralmente, é iniciado com um exame físico e uma revisão do histórico médico do paciente. Se houver suspeita de NAFLD ou NASH, serão feitos exames de sangue para verificar o funcionamento do fígado. Também podem ser utilizadas para auxiliar no processo de investigação ferramentas de imagem, como ressonância magnética ou ultrassom (PONTE *et al.*, 2020).

Embora não haja tratamento padrão para pacientes com NASH, as mudanças no estilo de vida demonstraram afetar a progressão da hepatopatia, que pode incluir perda de peso, manutenção de uma dieta saudável ou tratamento de condições subjacentes, como hipotireoidismo e diabetes. Contudo, há poucas evidências de que tratamentos atuais possam impedir a evolução para estágios histopatológicos mais avançados (TAVARES *et al.*, 2019).

A VD desempenha um papel essencial nas atividades humanas, cujo receptor VDR (VDR) é encontrado em variados tecidos e órgãos humanos, incluindo o tecido hepático. Especificamente, as células hepáticas exibem expressão extensa de VDR, que está correlacionado de forma negativa com a gravidade histológica da NAFLD. Existem poucos estudos que relacionam a VD e doença hepática crônica e, em vista do pequeno número de experimentos e à baixa qualidade das evidências, as vantagens e desvantagens da suplementação de VD ainda não foram esclarecidas (CAVALLARI, 2016).

Logo, este estudo tem por objetivo buscar na literatura a relação existente entre a VD e a NASH, desde sua relação com a patologia, associando ao processo diagnóstico e avaliação da sua deficiência, assim como a utilização da suplementação desta vitamina para impedir a progressão histológica.

## 2 METODOLOGIA

Para elaboração deste artigo, realizou-se uma revisão de literatura, do tipo integrativa, de caráter exploratório, descritivo e de natureza qualitativa, sobre a VD no tratamento de NASH, que utilizou as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO, no período de setembro e outubro de 2021.

Foram utilizados os preceitos da Prática Baseada em Evidências (PBE), que consiste em utilizar as melhores evidências científicas, a fim de subsidiar os profissionais de uma determinada área a tomar uma decisão clínica. Devido à dimensão do método, foi escolhida a estratégia PICO, para a análise dos dados coletados. Logo, o (P) da pesquisa foram humanos, adultos com NASH, (I) foi a melhoria do prognóstico, em vista a ausência de tratamento atualmente conhecido, (C) suplementação alimentar por VD, e (O) melhoria da qualidade de vida e da progressão histológica da NASH;

Como critérios de inclusão das referências bibliográficas foram utilizados trabalhos publicados nas bases de dados indexadas, entre os anos 2011 e 2021, que tenham a sua íntegra disponibilizada gratuitamente nas bases científicas ou que podem ser fornecidos pela fonte original, que a pesquisa tenha como escopo a análise da VD e NASH em humanos e adultos e que trate, especificamente, da NASH.

Como critérios de exclusão para a seleção de artigos ficaram estabelecidos os seguintes critérios: pesquisas que tenham apenas o resumo disponibilizado, que não sejam artigos científicos, pesquisas realizadas com animais ou crianças e que trate apenas da NALFD.

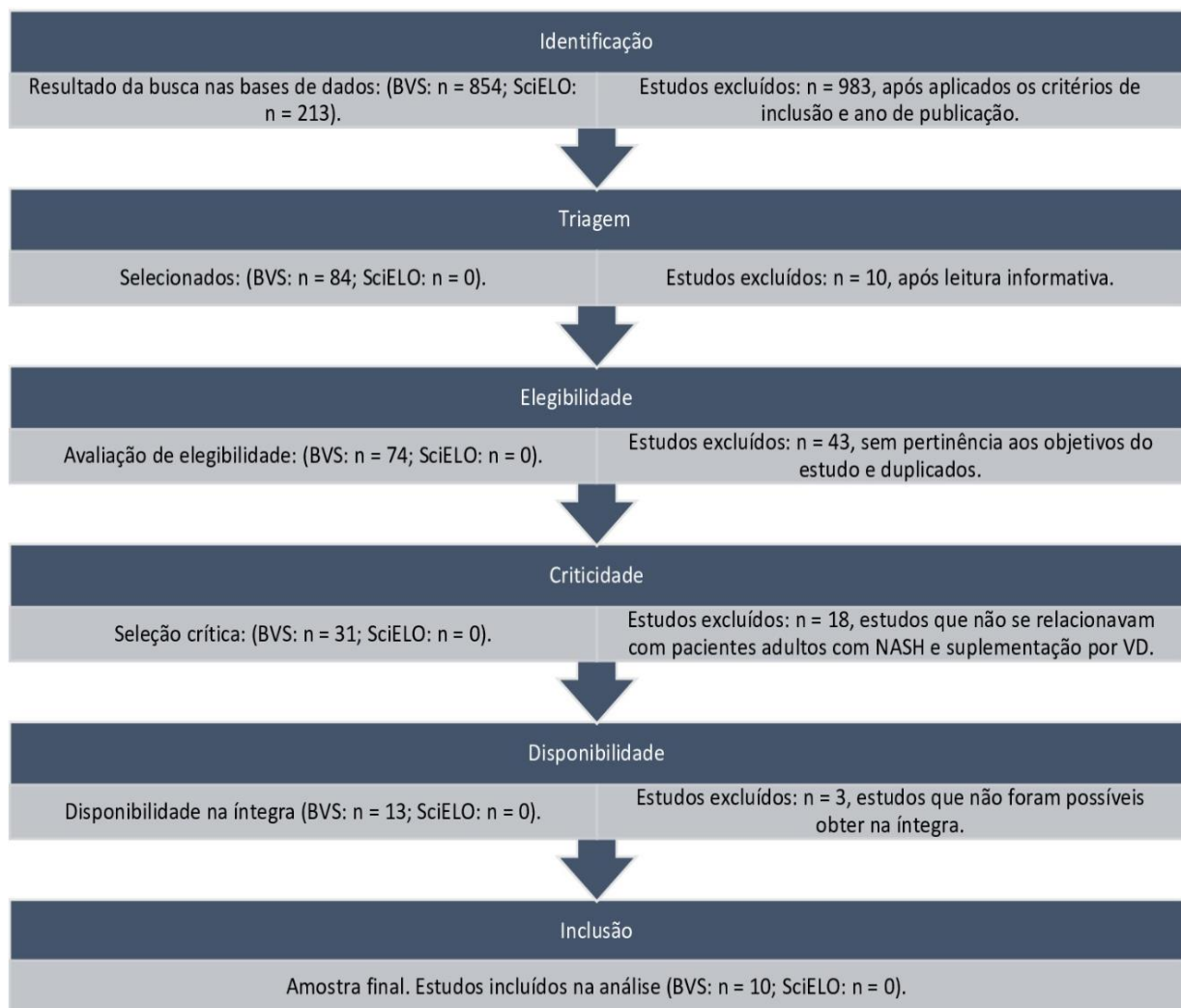
A busca nas fontes referenciadas foi realizada usando como descritores extraídos da DeCS/MeSH da BVS: “Esteato-hepatite não alcoólica” (D065626); “Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica” (D065626); “Deficiência de Vitamina D” (D014808); “Vitamina D” (D014807); “Suplementação Nutricional” (D019587) e os correspondentes em inglês: “Non-Alcoholic Steatohepatitis”; “Non-alcoholic Fatty Liver Disease”; “Vitamin D Deficiency”;

“Vitamin D”; “Supplementation”. Dessa forma, foram considerados para este estudo, artigos publicados na língua inglesa e portuguesa, vinculados ao tema.

### 3 RESULTADOS

Foram encontrados 1067 trabalhos, porém, somente 10 foram selecionados por se enquadrarem nos critérios de inclusão. Após seleção dos artigos, foi criada uma tabela integrativa, dividindo-se em categorias: Título, Periódico, Objetivos e Ano de Publicação.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção de artigos para a revisão de literatura.



Fonte: Do próprio autor.

Quadro 1 - Descrição dos trabalhos selecionados para a discussão da revisão integrativa.

TÍTULO	AUTORES	PERIÓDICO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS ACHADOS DO ARTIGO	ANO DE PUBLICAÇÃO
Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease.	Zhang, Zixuan; Thorne, James L; Moore, J Bernadette.	Clinical Nutrition & Metabolic Care.	Revisar estudos recentes examinando o status da VD ou os efeitos da suplementação em pacientes com NAFLD, além de investigar os papéis dos polimorfismos genéticos e do microbioma intestinal.	As evidências que relacionam o baixo nível de VD à prevalência e gravidade da DHGNA ou que examinam a suplementação de VD em pacientes com DHGNA são inconclusivas. Ensaios maiores e de maior qualidade com desfechos relevantes são necessários	2019
A narrative review on effects of vitamin D on main risk factors and severity of non-alcoholic fatty liver disease.	Sangouni, Abbas Ali; Ghavamzadeh, Saeid; Jamalzehi, Atena.	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.	Pesquisar os avanços recentes no campo da eficácia da VD sobre os fatores de risco e gravidade da NAFLD com base nas evidências existentes, especialmente a eficiência clínica da suplementação de VD em pacientes com NAFLD.	A revisão não mostrou resultados promissores na melhora da maioria dos fatores de risco da DHGNA. Além disso, devido ao pequeno número de estudos que examinaram o efeito da suplementação de VD no estresse oxidativo, não foi possível concluir com precisão a esse respeito.	2019
Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A critical and systematic review of clinical trials.	Sharifi, Nasrin; Amani, Reza.	Critical Reviews in Food Science and Nutrition.	Revisar sistematicamente e criticamente os ensaios clínicos disponíveis para elucidar a relação entre deficiência de VD e NAFLD.	As descobertas do estudo de revisão forneceram uma nova visão sobre os fatores que podem afetar o papel terapêutico da VD na DHGNA. Fatores como	2019

				diferenças de gênero, status sérico basal de VD, co-suplementação com cálcio e polimorfismo genético devem ser considerados ao projetar futuros ensaios clínicos.	
Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults.	Bjelakovic, Goran; Nikolova, Dimitrinka; Bjelakovic, Marko; Gluud, Christian.	Cochrane Database Systematic Reviews.	of	Avaliar os efeitos benéficos e prejudiciais da suplementação de VD em pessoas com doenças crônicas do fígado.	2021
Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: present and future.	Barchetta, Ilaria; Cimini, Flavia Agata; Cavallo, Maria Gisella.	Nutrients		Dar uma visão geral das evidências atualmente disponíveis a partir de ensaios clínicos e discutir possíveis deficiências e novas estratégias a serem consideradas em investigações futuras.	2017
				Dados experimentais mostraram as propriedades antifibróticas, anti-inflamatórias e sensibilizadoras de insulina exercidas pela VD nas células hepáticas. No entanto, os resultados dos estudos que avaliam os efeitos da suplementação oral de VD no dano hepático na DHGNA e NASH são controversos.	

Patients with nonalcoholic fatty liver disease have a low response rate to vitamin D supplementation.	Dasarathy, Jaividhya; Varghese, Rony; Feldman, Abram; Khiyami, Amer; McCullough, Arthur J; Dasarathy, Srinivasan.	The Journal of Nutrition	Determinar se a suplementação padrão de vitamina D <sub>3</sub> é eficaz em NAFLD com hipovitaminose D.	A suplementação diária com 2000 UI de colecalciferol por 6 meses não corrigiu a hipovitaminose D na maioria dos pacientes com NASH. Mais estudos são necessários para determinar se doses mais altas são eficazes.	2017
Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.	Cimini, Flavia A; Barchetta, Ilaria; Carotti, Simone; Bertocchini, Laura; Baroni, Marco G; Vespasiani-Gentilucci, Umberto; Cavallo, Maria-Gisella; Morini, Sergio.	World Journal of Gastroenterology	Fornecer uma visão geral dos recentes avanços na patogênese da NAFLD em relação à disfunção do tecido adiposo e na fisiopatologia que liga a deficiência de VD com NAFLD e adiposidade além de evidências disponíveis sobre a utilidade clínica de suplementação de VD nos casos de NAFLD.	Achados atuais sugerem que a VD pode estar envolvida na relação entre disfunção do tecido adiposo e DHGNA.	2017
Effect of short-term vitamin D correction on hepatic steatosis as quantified by controlled attenuation parameter (CAP).	Papapostoli, Ifigeneia; Lammert, Frank; Stokes, Caroline S.	Journal of Gastrointestinal and Liver Disease	Investigar se a correção da VD melhora a esteatose hepática.	A esteatose hepática avaliada pelo CAP, melhora significativamente após 4 semanas de correção de VD.	2016
Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease?	Eliades, Myrto; Spyrou, Elias.	World Journal of Gastroenterology	Fornecer uma visão geral da epidemiologia e fisiopatologia ligando a	A reposição de VD pode ser eficaz no tratamento da DHGNA. No entanto,	2015

			NAFLD e a deficiência de VD.	existem controvérsias no campo, dado o número limitado de estudos prospectivos randomizados em humanos, bem como a falta de consenso na comunidade científica sobre a definição dos níveis ideais de VD.	
Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association?	Kwok, Ryan M; Torres, Dawn M; Harrison, Stephen A.	Hepatology.	Avaliar o papel da VD na patogênese de NAFLD, identificar tendências na epidemiologia e utilidade clínica da reposição de VD em populações com NAFLD.	A relação entre VD e NAFLD requer mais estudos, mas as evidências até o momento confirmam uma associação íntima e potencialmente terapêutica.	2013

Fonte: Do próprio autor.

Por meio da leitura dos artigos selecionados, verificaram-se diferentes evidências que foram agrupadas em dois eixos: 1- Vitamina D e sua relação com a esteato-hepatite não-alcoólica e; 2- Evidências que relacionam a eficácia da suplementação de vitamina D no tratamento de esteato-hepatite não-alcoólica.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 VITAMINA D E SUA RELAÇÃO COM A ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA

Para Sangouni, Ghavamzadeh e Jamalzahi (2019), a inflamação, a RI, o estresse oxidativo, a obesidade e a dislipidemia estão envolvidos na etiologia da NAFLD, no entanto, a patogênese ainda não está totalmente compreendida. Além disso, a hipovitaminose D apresentou estar relacionada de maneira direta à gravidade da doença hepática. Acredita-se que a VD possa melhorar os fatores de risco mencionados acima e, como consequência, auxiliar no tratamento da NAFLD.

Já em outro estudo, Cimini *et al.* (2017) encontraram que a concentração de lipídios nas células hepáticas e a RI aumentam os riscos de o fígado sofrer com lesão, inflamação e fibrose. Estudos recentes têm evidenciado que a VD exerce um papel imunorregulador no tecido adiposo e dados epidemiológicos têm informado que a baixa dessa vitamina está associada à obesidade e à NAFLD.

Em um ensaio clínico controlado randomizado, Papapostoli, Lammert e Stokes (2016) compreenderam que a NAFLD é uma condição que pode ser observada por métodos não invasivos, a exemplo da *Controlled Attenuation Parameter* (CAP), que em português significa parâmetro de atenuação controlada, durante um intervalo curto de tempo. Eles verificaram que os indivíduos com diagnóstico de NASH tiveram melhora significativa após 4 semanas de suplementação de VD, porém não tiveram alterações quanto à função hepática e à composição corporal.

Kwok; Torres e Harrison (2013) informam que há um número crescente de evidências que indicam que uma relação de causa entre hipovitaminose D e a NAFLD. Além disso, foram apresentadas a associação epidemiológica, a utilidade clínica e a função da suplementação da VD na patogênese dessa doença hepática.

O estudo de Bjelakovic *et al.* (2021) observou que não há evidências sobre a suplementação de VD no processo de doença hepática e na qualidade de vida. Ademais, os ensaios que foram analisados apresentaram qualidade muito baixa, alto risco de viés e heterogeneidade significativa.

O entendimento de Dasarathy *et al.* (2017) foi que, para a maioria dos indivíduos com NASH, a suplementação diária com 2.000 UI de colecalciferol por 6 meses não modificou a

condição de deficiência de VD. Mais estudos são necessários para determinar se doses mais elevadas serão eficazes para alterar essa condição.

Nos estudos de Zhang, Thorne e Moore (2019), foram avaliados seis estudos observacionais heterogêneos referentes ao status da VD e quatro ensaios clínicos randomizados e controlados de suplementação dessa vitamina na doença hepática. Todos os estudos foram prejudicados, já que necessitavam de determinados dados clínicos. Dentre esses estudos, três forneceram evidências limitadas sobre a atuação da VD na NAFLD. No entanto, pesquisas genéticas e experimentais indicam que a VD e o VDR podem afetar o processo de saúde e doença do microbioma intestinal.

Barchetta, Cimini e Cavallo (2017) observaram que a deficiência de VD é algo que acomete diversos países industrializados e que vários resultados experimentais indicaram que essa vitamina exerce propriedades antifibróticas, anti-inflamatórias e sensibilizadoras da insulina nos hepatócitos. Contudo, foram controversos os estudos que avaliaram os efeitos da suplementação oral dessa vitamina lipossolúvel sobre os danos ao fígado em NAFLD e NASH.

#### **4.2 EVIDÊNCIAS QUE RELACIONAM A EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO TRATAMENTO DE ESTEATO-HEPATITE NÃO-ALCOÓLICA**

Sangouni, Ghavamzadeh e Jamalzahi (2019) afirmam que estudos têm mostrado que a condição de hipovitaminose D é mais predominante em pacientes com NAFLD quando comparados a indivíduos saudáveis, complementar a isso, observa-se que os níveis de VD são inversamente relacionados à gravidade da doença. Dessa forma, eles sugerem que receber VD pode ser útil para o tratamento de NAFLD.

Além da questão patogênica da doença hepática, Cimini *et al.* (2017) acrescentam que a deficiência de VD está correlacionada a um perfil metabólico e inflamatório desfavorável. Assim, evidências recentes indicaram que devido às propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras dessa vitamina, quando em baixa no organismo, a disfunção do tecido pode ocorrer e evoluir para estágios mais graves.

O estudo de Eliades e Spyrou (2015) chegou à mesma conclusão quanto à relação entre tecido adiposo, RI e inflamação hepática, ressaltando que a suplementação por VD pode contribuir nessas áreas específicas. Além disso, outras evidências de estudos em animais apoiam o conceito de um papel imunomodulador para essa vitamina na NAFLD. Os resultados sugerem que a deficiência de VD piora a doença hepática associada à regulação positiva de

genes inflamatórios e estresse oxidativo no fígado. Outro efeito interessante é nas células dendríticas (CD) e, em alguns estudos, essas células expressam o VDR e o tratamento com 1,25 (OH) 2D inibe a maturação de CD e promove um fenótipo tolerante.

A suplementação de VD indicou melhorar a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico em indivíduos com pré-diabetes e DM2, por isso, pode ser benéfica para pessoas com NAFLD. No entanto, os ensaios da suplementação dessa vitamina não conseguiram estabelecer uma relação clara entre os benefícios de fazer uso de VD nessa população específica. Portanto, com base no estudo atual, há evidências limitadas de um papel relevante da suplementação de VD para pacientes com NAFLD (ZHANG; THORNE; MOORE, 2019).

Papapostoli *et al.* chegaram à conclusão que houve melhora significativa na extensão da doença hepática após quatro semanas de suplementação de VD, independentemente da perda de peso. No entanto, eles reconheceram as limitações do estudo, observando que a eficácia desse efeito precisa ser melhor analisada em ensaios controlados.

O estudo mais extenso é de Bjelakovic *et al.*, que analisaram 27 ensaios clínicos randomizados com 1.979 participantes adultos. O estudo observou que não foi possível tirar conclusões sobre o efeito da VD no placebo ou o efeito de qualquer intervenção na mortalidade por todas as causas, porque em estudos comparativos de amostras entre dados coletados em ensaios clínicos, a razão de risco (RR) foi de 0,86 e o intervalo de confiança foi de 95%, ou seja, entre 0,51 e 1,45, em um período médio de seguimento de 7 meses. Nesse nível de pesquisa, não é possível afirmar o efeito da VD, porque a qualidade da evidência para todos os desfechos foi muito baixa e também não havia dados sobre a qualidade de vida.

Os níveis séricos de ALT e AST foram significativamente reduzidos após a suplementação de VD em dois estudos. Essa suplementação, isoladamente ou em combinação com cálcio, conseguiu reduzir os níveis séricos de aminotransferases em pacientes com NAFLD e hipovitaminose D. Fatores como sexo, estado basal de VD sérica, ingestão dietética de cálcio, polimorfismos genéticos, diferentes estágios da NAFLD, suplementação de cálcio, uso de medidas precisas para o método de escolha e intervenção mais longa precisam ser consideradas, futuramente, nos ensaios clínicos randomizados (SHARIFI; AMANI, 2019).

Dasarathy *et al.* (2017) verificaram que seis meses de suplementação de colecalciferol com a dose de reposição padrão foi insuficiente para adequar as concentrações plasmáticas de 25 (OH) D na maioria dos indivíduos com NAFLD e deficiência de vitamina D. Estudos de composição corporal apontavam que aqueles que não reagiram à suplementação apresentavam maior massa de gordura corporal e menor massa livre de gordura.

Apesar do colecalciferol ter sido relacionado à melhora dos níveis das ALT, AST e sensibilidade à insulina, os níveis de lipídios que estavam alterados em pacientes com NAFLD não foram corrigidos. Grande parte dos estudos indicavam que níveis baixos de 1,25-dihidroxitamina D e 25 (OH) D estão associados com o agravamento da NAFLD. Contudo, existem dados conflitantes sobre os efeitos benéficos do suplemento dessa vitamina em pacientes com NAFLD e hipovitaminose D (DASARATHY *et al.*, 2017).

## 5 CONCLUSÃO

Diante de todo o exposto na discussão, mesmo com o quantitativo de artigos que foram a favor da suplementação de VD para tratamento e melhoria da qualidade de vida dos pacientes com NASH, esses possuem credibilidade dos dados questionáveis, pela escala de evidências científicas, ao qual foram classificados com os mais baixos índices. Portanto, dos dez artigos selecionados para a discussão, cinco deles entenderam pelos benefícios da suplementação de VD para pacientes com NASH, outros três afirmaram que não há evidências desses benefícios, enquanto dois foram inconclusivos, o que só demonstra a controvérsia sobre o tema.

Assim, a consideração inicial desta pesquisa, que seria a comprovação deste benefício, ainda não foi possível por meio da amostra selecionada, mesmo em estudos internacionais e em um intervalo de tempo razoável, o que mostra a necessidade da realização de ensaios clínicos randomizados com uma população maior, em um intervalo de tempo maior, aplicação de placebo e grupo controle para que se possa ter a segurança necessária do público que pode se beneficiar com a suplementação da VD.

## REFERÊNCIAS

BARCETTA, I.; CIMINI, F. A.; CAVALLO, M. G. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: present and future. **Nutrients**, Roma, v. 9, n. 9, e: 1015, p. 1-9, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu9091015>. Acesso em dez. 2021.

BJELAKOVIC, G. *et al.* Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. 8, Art. Nº. CD011564, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011564.pub3>. Acesso em dez. 2021.

CAVALLARI, K. A. **Influência da vitamina D sérica na adiponectina, visfatina e resistina nas alterações histológicas no fígado de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica**. 140f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Fisiopatologia em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/137757>. Acesso em ago. 2021.

CIMINI, F. A., *et al.*. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 19, p. 3407-3417, 2017. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v23.i19.3407>. Acesso em dez. 2021.

CORTEZ-PINTO, H. Controvérsias no diagnóstico histológico da esteato-hepatite não alcoólica. In: **Monotemático**. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. cap. 1, p. 9, 2008. Disponível em: [https://sbhepatologia.org.br/pdf/revista\\_monotematico\\_hepato.pdf](https://sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf). Acesso em dez. 2021.

COTRIM, H. P. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: história natural. **Gazeta médica da Bahia**, Salvador, v. 79, Supl. 2, p. 46-47, 2009. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/1015/992>. Acesso em: ago. 2021.

DASARATHY, J. *et al.* Patients with nonalcoholic fatty liver disease have a low response rate to vitamin D supplementation. **The Journal of Nutrition**, v. 147, n. 10, p. 1938-1946, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/jn.117.254292>. Acesso em: dez. 2021.

ELIADES, M.; SPYROU, E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 6, p. 1718-1727, 2015. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1718>. Acesso em: dez. 2021.

KWOK, R. M.; TORRES, D. M.; HARRISON, S. A. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association? **Hepatology**, v. 58, n. 3, p. 1166-1174, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.26390>. Acesso em: dez. 2021.

PAPAPOSTOLI, I.; LAMMERT, F.; STOKES, C. S. Effect of short-term vitamin D correction on hepatic steatosis as quantified by controlled attenuation parameter (CAP). **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 25, n. 2, p. 175-181, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.252.cap>. Acesso em: dez. 2021.

PONTE, I. M. da, *et al.*. Esteato-hepatite não alcoólica: uma síndrome em evidência. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 1, p. 1077-1093, 2020. Disponível em: DOI: <https://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n1-084>. Acesso em: ago. 2021.

SANGOUNI, A. A.; GHAVAMZADEH, S.; JAMALZEHI, A. A narrative review on effects of vitamin D on main risk factors and severity of non-alcoholic fatty liver disease. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 3, p. 2260-2265, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.013>. Acesso em: dez. 2021.

SHARIFI, N.; AMANI, R. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A critical and systematic review of clinical trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 4, p. 693-703, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1389693>. Acesso em: dez. 2021.

TAVARES, L. F. *et al.* Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica-Diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. **Pará Research Medical Journal**, Belém, v. 3, n. 2, e. 11, p. 1-6, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4322/prmj.2019>. Acesso em: ago. 2021.

ZHANG, Z.; THORNE, J. L.; MOORE, J. B. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 22, n. 6, p. 449-458, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000605>. Acesso em dez. 2021.