



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE PESQUISAS EM ONCOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA E CIÊNCIAS
MÉDICAS**

Franciane Trindade Cunha de Melo

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE
VITAMINA D NO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES
COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1**

BELÉM-PARÁ
2018

Franciane Trindade Cunha de Melo

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE
VITAMINA D NO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES
COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, do Núcleo de Pesquisas em Oncologia da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Oncologia e Ciências Médicas.

Orientador 1: Prof. Dr. João Soares Felício.

Orientador 2: Prof^a. Dr^a. Elizabeth Sumi Yamada.

BELÉM-PARÁ
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca da Unidade Hospitalar João de Barros Barreto (HUJBB/UFGPA/EBSERH)

Melo, Franciane Trindade Cunha de, 1972-

Influência da suplementação de altas doses de vitamina D no controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. / Franciane Trindade Cunha de Melo; Orientador, Prof. Dr. João Soares Felício. — 2018.

95 f. : il. ; color. : 30 cm.

Inclui bibliografias.

Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Pará, Núcleo de Pesquisas em Oncologia, Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, Belém, 2018.

1. Diabetes *mellitus*. 2. Vitamina D. 3. Hemoglobina glicada. I. Felício, João Soares, *orient.* II. Título.

CDD - 23. ed. 616.462

Dedico este trabalho:

À minha mãe, Maria Neuza, que sempre exerceu plenamente a profundidade da palavra mãe. Eu não teria conseguido chegar aqui sem a sua dedicação.

À minha filha Francina, o tesouro da minha vida.

A minha avó-mãe Francina (in memoriam), uma mulher guerreira, de grande sabedoria. Sinto saudades!

AGRADECIMENTOS

À Deus, não faltam provas da sua existência na minha vida. Agradeço a família e amigos maravilhosos que me concedeu.

Aos meus pais, José Luis e Maria Neuza, aos meus irmãos, Francinete, Isaura, Júnior e Eder, eu não teria conseguido sem o amor de vocês. Eu não escolhi esta família para nascer, mas se tivesse escolhido não teria sido tão maravilhosa.

Ao meu orientador e amigo, professor Dr. Felício, agradeço por ter me orientado no Trabalho de conclusão do curso de Medicina e agora neste. Obrigada por compartilhar seus conhecimentos conosco e por sua grande generosidade.

À minha orientadora Elizabeth Yamada. Muito obrigada por me receber e conduzir neste mestrado.

À professora Dra. Karem, amiga sempre disposta a ajudar, sempre muito comprometida com a Medicina e com o Magistério. Obrigada por seus ensinamentos e apoio ao longo deste mestrado.

Ao Dr. Fabrício Resende, nunca esquecerei da disponibilidade em me ajudar nesta batalha.

A Luisa Janaú, Manuela Lemos, Norberto Kzan, alunos do curso de medicina que contribuíram para finalização deste.

A todos os amigos, não vou nomeá-los porque podem se melindrar pela ordem que dispuser e acharem que são menos ou mais importantes. Todos vocês, cada um, são essenciais na minha vida e me ajudaram muito nesta caminhada.

À família Pesquisa clínica, minha segunda família, obrigada pela ajuda de cada uma de vocês.

Especialmente, aos pacientes, meu “muito obrigada”. Obrigada por nos permitirem realizar este trabalho. Perdoem-nos, por ainda não ter conseguido diminuir as infundáveis injeções de insulina em suas vidas.

”Como não ter Deus?! Com Deus existindo, tudo dá esperança: sempre um milagre é possível, o mundo se resolve. Mas, se não tem Deus, há de a gente perdidos no vaivém, e a vida é burra. É o aberto perigo das grandes e pequenas horas, não se podendo facilitar, é todos contra os acasos. Tendo Deus, é menos grave se descuidar um pouquinho, pois no fim dá certo.”

Guimarães Rosa

RESUMO

Embora o controle glicêmico intensivo do Diabetes *Mellitus* (DM) com insulina tenha reduzido a incidência de complicações microvasculares e macrovasculares, a maioria dos pacientes ainda desenvolve essas injúrias com elevada morbimortalidade. Tem sido sugerido que baixos níveis de vitamina D (VD) podem estar associados com desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) e controle glicêmico precário. Como potencial terapêutico, a utilização de VD em pacientes com DM1 tem apresentado resultados controversos no que diz respeito à redução dos níveis de glicose. O objetivo deste estudo é analisar os efeitos da suplementação de altas doses de vitamina D no controle glicêmico de pacientes com DM1, avaliado através dos níveis da hemoglobina glicada (HbA1c). Foi realizado um ensaio clínico prospectivo, com duração de 12 semanas, incluindo 52 pacientes portadores de DM1, os quais foram suplementados com altas doses de colecalciferol. A dose utilizada dessa vitamina foi de acordo com o valor sérico da VD do participante. Pacientes com níveis de VD inferiores a 30 ng/mL, receberam 10.000 UI/ dia, e quando de 30 a 60 ng/mL, utilizaram 4.000 UI/dia. Os níveis de VD e HbA1c foram avaliados antes e após 3 meses de suplementação dessa vitamina. Quando analisamos o total de pacientes (N= 52), não houve melhora do controle glicêmico avaliado pela HbA1c. Para melhor estudar os efeitos da VD sobre a HbA1c, os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a variação da HbA1c: aqueles cuja HbA1c reduziu $\geq 0,5\%$ (grupo 1, N= 13); aqueles sem variação na HbA1c (grupo 2, N= 19) e aqueles com aumento $\geq 0,5\%$ na HbA1c (grupo 3, N= 20). Houve diminuição da HbA1c apenas em um grupo específico (N= 13). Adicionalmente, não ocorreu redução nas necessidades das insulinas basais, prandiais e nem na dose total, após os três meses da suplementação com VD. Assim, nossos dados sugerem que não haja benefício adicional da suplementação de VD na otimização do controle glicêmico avaliado pela HbA1c em pacientes com DM1.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Vitamina D; Hemoglobina glicada; Controle glicêmico.

ABSTRACT

Although the intensive glycemic control of Diabetes *Mellitus* (DM) with insulin has reduced the incidence of microvascular and macrovascular complications, most patients still develop these injuries with high morbidity and mortality. It has been suggested that low levels of vitamin D (VD) may be associated with the development of Type 1 diabetes *mellitus* (DM1) and poor glycemic control. As a therapeutic potential, the use of VD in patients with DM1 has presented controversial results regarding the reduction of glucose levels. The objective of this study is to analyze the effects of high-dose vitamin D supplementation on glycemic control of patients with DM1, assessed through glycated hemoglobin levels (HbA1c). A prospective, 12week clinical trial including 52 patients with DM1, which were supplemented with high doses of cholecalciferol, was performed. The dose used for this vitamin was according to the participant's VD value. Patients with VD levels below 30 ng / mL received 10,000 IU / day, and when 30-60 ng / mL, they used 4,000 IU / day. The levels of VD and HbA1c were evaluated before and after 3 months of vitamin supplementation. When we analyzed the total number of patients (N = 52), there was no improvement in the glycemic control evaluated by HbA1c (9.3 ± 2.3 vs 9.5 ± 2.4 , p=NS). To better study the effects of VD on HbA1c, patients were divided into 3 groups according to HbA1c variation: those whose HbA1c reduced $\geq 0.5\%$ (group 1, N = 14); those with no variation in HbA1c (group 2, N = 19) and those with $\geq 0.5\%$ increase in HbA1c (group 3, N = 24). There was a decrease in HbA1c in only one specific group (N = 14). In addition, there was no reduction in prandial basal insulin needs or full dose after three months of VD supplementation. Thus, our data suggest that there is no additional benefit of VD supplementation in the optimization of glycemic control evaluated by HbA1C in patients with DM1.

Key words: Diabetes mellitus; Vitamin D; Glycated hemoglobin; Glycemic control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Molécula da hemoglobina mostrando a glicação das moléculas de glicose.	21
Figura 2 – Hemoglobina glicada antes e depois da suplementação com vitamina D.	48
Figura 3 – Vitamina D por grupos antes e depois da suplementação com vitamina D.	49
Figura 4 – Insulina basal, prandial e total antes e depois da suplementação com Vitamina D.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de Diabetes <i>Mellitus</i> e seus estágios pré-clínicos.	15
Tabela 2 – Recomendações de controle glicêmico para adultos de acordo com as diversas sociedades médicas.	18
Tabela 3 – Características clínicas dos pacientes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1 no início do estudo.	46
Tabela 4 – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com DM1 antes e depois da suplementação de vitamina D.	46
Tabela 5 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM1 no início do estudo divididos segundo variação de HbA1c (%).	47
Tabela 6 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM1 divididos segundo variação de HbA1c (%).	48
Tabela 7 – Classe de vitamina D antes e depois da suplementação de 25(OH)Vitamina D dos pacientes com DM1 divididos segundo variação de HbA1c (%).	49

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)2D3	1,25 Dihidroxi vitamina D
7-DHC	7-de-hidrocolesterol
25(OH)D	25-hidroxi-vitamina D
25(OH)D2	25-hidroxi-vitamina D2
25(OH)D3	25-hidroxi-vitamina D3
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AMGC	Automonitoramento domiciliar das Glicemias Capilares
ANOVA	Análise de variância
Anti-GAD 65	Antidescarboxilase do ácido glutâmico
AST	Aspartato aminotransferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DBP	Proteína ligadora de vitamina D
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial Research Group</i>
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2
DM1A	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1 A
DM1B	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1 B
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> , Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
ERK	<i>Extracellular signal-related kinase</i>
FC	Frequência cardíaca
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblasto 23
GC	Glicemia capilar
GJ	Glicemia de jejum
GME	Glicemia média estimada
HbA1	Fração total glicada
HbA1c	Hemoglobina glicada
HLA	Antígeno Leucocitário Humano

HPLC	<i>High Performance Liquide Chromatography</i> Cromatografia líquida de alta performance
HUJBB	Hospital universitário João de Barros Barreto
IA2/IA-2B	Antitirosina- fosfatases
IAA	Anti-insulina
ICA	Anti-ilhotas
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> , Federação Internacional de Diabetes
IMC	Índice de Massa Corpórea
IPEX	Desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligadas ao X
IR	<i>Insulin receptors</i> , receptores de insulina
JNK	<i>C-Jun amino-terminal kinase</i>
LC-MS/MS	<i>Liquid chromatography- tandem mass spectrophotometry</i> , cromatografia líquida associada à espectrofotometria de massa
MCG	Monitorização contínua da glicose
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
pAkt	Akt fosforilado
pSer-IRS-1	Receptor de insulina 1 fosforilado nos resíduos serina
PTH	Paratormônio
PTPN22	<i>Protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22</i>
pTy-IRS-1	Diminuição de IRS-1 fosforilado nos resíduos tirosina
RIE	Radioimunoensaio
RXR	Receptor de ácido retinóico
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SMCG	Sistema de monitoramento contínuo da glicose
SPA-1	Síndrome poliglandular autoimune do tipo 1 SPSS
tipo 1 SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i> .
TA	Termo de Assentimento
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética

TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
UVB	Ultravioletas B
VDR	<i>Vitamin D receptor</i> , receptor da vitamina D
VDRE	<i>Vitamin D response element</i> , Elementos responsivos à vitamina D
D	
WHO	<i>World Health Organization</i>
Znt8A	Anti-transportador de zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1.	<i>Diabetes Mellitus</i>	14
1.2.	Avaliação do controle glicêmico do paciente diabético	19
1.3.	A vitamina D.....	24
1.4.	Vitamina D e <i>Diabetes Mellitus</i>	28
2	OBJETIVOS.....	35
2.1.	Objetivo Geral.....	35
2.2.	Objetivos Específicos	35
3	METODOLOGIA	36
3.1.	Desenho do estudo: Ensaio Clínico.....	36
3.1.1	DESCRIÇÃO.....	36
3.1.2	PACIENTES	36
3.1.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
3.1.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	38
3.1.5	COLETA DE DADOS.....	38
3.1.5.1	Visita 1 (Triagem)	39
3.1.5.2	Visita 2	40
3.1.5.3	Visita 3	41
3.1.5.4	Visita 4 (Encerramento)	42
3.1.5.5	Avaliação laboratorial	42
3.1.6	CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	44
3.1.7	BIORREPOSITÓRIO	44
3.2.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
4	RESULTADOS	46
5	DISCUSSÃO.....	50
6	CONCLUSÃO.....	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
	APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO	70
	APÊNDICE C – DIÁRIO DE GLICEMIA.....	77
	APÊNDICE D – VISITA 1 - TRIAGEM.....	79

APÊNDICE E – VISITA 2.....	84
APÊNDICE F – VISITA 3.....	87
APÊNDICE G – VISITA 4 – FINAL	90
ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP.....	91
ANEXO B – AUTORIZAÇÃO PARA CRIAÇÃO DE BIORREPOSITÓRIO.....	92
ANEXO C– APROVAÇÃO DA EMENDA	94

1 INTRODUÇÃO

1.1. Diabetes *Mellitus*

O Diabetes *Mellitus* (DM) constitui um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, decorrentes de defeitos na secreção da insulina e/ou em sua ação (ADA, 2017). A hiperglicemia expressa-se por sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva ou por complicações agudas, a cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica, que podem levar a risco de morte. A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998).

A classificação atual do DM é etiológica e não mais baseada no tipo de tratamento. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e *American Diabetes Association* (ADA), classifica-se em quatro classes: Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Além de duas categorias, estágios pré-clínicos, descritas como pré-diabetes, previamente denominadas pela ADA como “glicemia de jejum alterada” e “tolerância à glicose diminuída”, que constituem fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (ALBERTI; ZIMMET, 1998; ADA, 2014, 2017).

O diagnóstico do DM deve ser feito precocemente, a fim de permitir que sejam adotadas medidas terapêuticas que podem retardar o aparecimento das complicações crônicas nos pacientes diagnosticados com DM. A ADA, em 1997, propôs que os critérios diagnósticos fossem modificados, sendo aceitos posteriormente pela OMS e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). As modificações foram realizadas com a finalidade de prevenir de maneira eficaz, as complicações micro e macrovasculares do DM (DECODE STUDY GROUP, 1999; JOSLIN; KAHN, 2005).

Os critérios diagnósticos para o DM, atualmente, baseiam-se fundamentalmente na Glicemia de jejum, no Teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e na Hemoglobina glicada (HbA1c), sendo esta última incluída como critério diagnóstico adicional do DM em 2010 pela ADA (ADA, 2010). Os valores de normalidade para os respectivos exames, bem como

os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM mais aceitos e adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), encontram-se conforme descrição no Tabela 1.

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)*	<100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75gde glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

Tabela 1- Valores de glicose plasmática (em mg/dL) e HbA1c (%) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas;

Fonte: (SBD, 2017).

O Diabetes *Mellitus* tipo 1 caracteriza-se por deficiência de insulina resultante da destruição das células β (beta) das ilhotas pancreáticas. Corresponde a 10 a 15% dos indivíduos afetados pelo diabetes, sendo a forma mais frequentemente diagnosticada em crianças, adolescentes, e em alguns casos em adultos jovens (IDF, 2015). Na grande maioria dos casos (70 a 90%), a destruição das células beta resulta de autoimunidade, referido como Diabetes *Mellitus* tipo 1 autoimune ou Diabetes tipo 1 A (DM1A). Em um subgrupo menor de pacientes não são detectadas respostas autoimunes (autoanticorpos) e a causa da destruição das células β não é identificada, denominado DM1 idiopático ou DM tipo 1 B (DM1B) (ADA, 2015). Os marcadores de autoimunidade são os auto-anticorpos que podem surgir meses ou anos antes dos sintomas iniciarem, ou seja, na fase pré-clínica da doença. Os autoanticorpos mais frequentes são: anti-insulina (IAA), anti-ilhotas (ICA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD 65), antitirosina- fosfatases (IA2 e IA-2b) e anti-transportador de zinco (Znt8A). O primeiro auto-anticorpo dirigido à célula β que aparece durante a infância geralmente é o anti-insulina ou anti-GAD65, mas estes auto-anticorpos podem ambos estar presentes, enquanto que é raro observar primeiro o autoanticorpo IA-2 ou autoanticorpo Znt8A (ZIEGLER et al., 1999).

O mecanismo fisiopatológico de destruição das células β pancreáticas, provavelmente inclui uma combinação de fatores ambientais e genéticos que desencadeiam ou permitem a resposta auto-imune contra as células β , ou seja, pela agressão das células beta por fator ambiental (sobretudo, infecções virais), em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Essa suscetibilidade genética é, na maioria dos casos, conferida pelo sistema antígeno leucocitário humano (HLA) DR3 e DR4. Mais frequentemente, a agressão inicial das células

β ocorre indiretamente, ou seja, anticorpos produzidos contra antígenos virais acabam lesionando estas células em função do mimetismo molecular entre antígenos virais e antígenos dessas células. A hiperglicemia permanente se manifesta quando 90% das ilhotas são destruídas (VON HERRATH, 2004).

Geneticamente, o DM1A é uma doença, na maioria das vezes, poligênica, mas pode ter uma herança monogênica. A forma monogênica pode se apresentar isoladamente ou associada a duas raras condições: a síndrome poliglandular autoimune do tipo 1 (SPA-1), e a síndrome IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligadas ao X). A forma poligênica do DM1A tem fortes associações com genes ligados ao HLA. De longe os alelos HLA, DR e DQ são os principais determinantes da doença, seguidos por polimorfismos no gene da insulina e em terceiro lugar, por polimorfismo no gene de uma fosfatase específica dos linfócitos (PTPN22: *protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22*) (VON HERRATH, 2004; SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

O DM tipo 1B ou idiopático é atribuído aos casos de DM1 nos quais os autoanticorpos não são detectáveis na circulação. O diagnóstico apresenta limitações e pode ser confundido com outras formas de DM diante da negatividade dos autoanticorpos circulantes, de modo concomitante com a necessidade precoce de insulinoterapia plena. As recomendações terapêuticas são as mesmas do DM tipo 1 autoimune e não há evidências de riscos distintos para as complicações crônicas entre os subtipos (ADA, 2017).

Embora o DM1 seja mais frequente na infância e adolescência, pode ser diagnosticado em adultos, que podem desenvolver uma forma lentamente progressiva da doença, denominada de *latent autoimmune in adults* (LADA). Geralmente surge entre os trinta e cinquenta anos de idade e representa aproximadamente 10% dos casos de DM1 (NAIK; PALMER, 2003).

O DM atinge proporções epidêmicas, com estimativa de 415 milhões de portadores de DM globalmente (IDF, 2015).

A taxa de incidência de DM1 varia acentuadamente entre países. É mais alta nos países escandinavos, seguida por países europeus (como o Reino Unido), América do Norte e Austrália. Em países asiáticos (como China, Coreia e Japão), DM1 é uma doença rara. A razão desta variação ainda não está totalmente entendida, mas pode estar relacionada com a susceptibilidade genética (por exemplo, a prevalência de fatores de risco genéticos HLA na população), fatores ambientais e de estilo de vida (DIAZ-VALENCIA; BOUGNÈRES; VALLERON, 2015). No Brasil, a incidência de DM1 variou entre 7,4/100.000/ano no estado

de São Paulo, e 12/100.000/ano em Passo Fundo (RS), em estudos na década de 1990 (FERREIRA et al., 1993).

A destruição das células β leva a deficiência de insulina e consequente hiperglicemia. Os sintomas clássicos de hiperglicemia são geralmente de início rápido (dias a semanas), e incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, sintomas abdominais, cefaleia e cetoacidose (ADA, 2015). Além disso, associa-se com elevada morbidade e mortalidade pelas complicações crônicas, representada principalmente pelas causas cardiovasculares (NATHAN; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP, 2014). Embora a maioria dos pacientes com DM1 tenha peso normal, a presença de sobrepeso e obesidade não exclui o diagnóstico da doença. O tratamento do DM1 visa promover qualidade de vida e controle glicêmico, a fim de prevenir a hipoglicemia grave, hiperglicemia grave e cetoacidose (ADA, 2017).

O clássico estudo prospectivo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), foi um estudo de referência, que focou na terapia intensiva de insulina com o objetivo de manter os níveis de glicose o mais próximo possível do normal e evitar a hipoglicemia. Este estudo acompanhou 1.441 indivíduos com DM1 randomizados em dois grupos: um com tratamento insulínico intensivo (três ou mais injeções diárias de insulina) e outro em tratamento convencional (uma a duas injeções de insulina por dia). Após 6,5 anos, o estudo demonstrou que o tratamento intensivo viabiliza um controle satisfatório com níveis médios de HbA1c de 7%, prevenindo o aparecimento e reduzindo a progressão de nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas, quando em comparação com o controle obtido pelo tratamento convencional, no qual os níveis de HbA1c foram, em média, 9%. O DCCT demonstrou a importância do controle glicêmico em pacientes com DM1 e documentou a relação entre melhora no controle glicêmico e redução no desenvolvimento de complicações microvasculares (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993).

O DCCT mostrou que o controle glicêmico intensivo foi capaz de manter um nível médio de HbA1c de 7,2% (em comparação com o tratamento convencional para o qual o nível médio de HbA1c foi de 9,1%) e reduziu as complicações microvasculares em 35-76% durante o estudo e as complicações macrovasculares 58% durante o acompanhamento passivo no estudo do *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) (NATHAN; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP, 2014). Assim, os benefícios do controle glicêmico podem induzir memória metabólica e durar muitos anos (GERSTEIN, 2015).

Estudos de seguimento do DCCT, como o EDIC, vêm mostrando a importância de um bom controle desde o diagnóstico para a prevenção precoce de complicações, visto que cinco

a sete anos de controle glicêmico ruim, mesmo durante a adolescência, resultam em risco aumentado de doença micro e macrovascular nos seis a sete anos subsequentes (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL et al., 2000; MICHAEL et al., 2003).

As metas de controle glicêmico incluem controle das glicemias de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada. Os objetivos do tratamento devem ser individualizados, diferindo conforme a idade do paciente, suas comorbidades, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemia. As recomendações atuais para as metas de controle glicêmico de acordo com as diferentes sociedades médicas encontram-se na tabela 2 (ADA, 2017; GARBER et al., 2017; IDF, 2006).

Instituições	Glicemia pré-prandial (mg/ dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1c (%)
Associação Americana de Diabetes (ADA)	80 a 130	<180	<7
Federação Internacional de Diabetes (IDF)	<115	<160	<7
Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE)	<110	<140	<6,5
Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)	<100	<160	<7

Tabela 2 – Recomendações de controle glicêmico para adultos de acordo com as diversas sociedades médicas.

Fonte: SBD 2017-2018

De acordo com a ADA e a *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), a meta de hemoglobina glicada para crianças e adolescentes (≤ 18 anos de idade) é HbA1c < 7,5% (ADA, 2017). Os objetivos do tratamento devem ser ajustados individualmente. Podem ser definidas metas até menores (HbA1c < 7%), com base em uma avaliação de risco/benefício ou maiores em crianças com hipoglicemias recorrentes ou assintomáticas. É necessário o automonitoramento glicêmico para alcançar as metas de controle, com no mínimo três a quatro testes por dia, podendo ser usados até oito testes para ajustes específicos, tais como relação insulina-carboidrato e exercícios físicos (REWERS et al., 2009).

O tratamento do DM1 deve ser iniciado assim que o diagnóstico for realizado e baseia-se na indispensável insulino-terapia, além de mudança de estilo de vida. O estudo realizado pelo DCCT demonstrou que o tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses diárias de insulina de ações diferentes ou sistema de infusão contínua de insulina, é eficaz em reduzir a frequência de complicações crônicas (retinopatia, nefropatia e neuropatia)

do DM (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993). O tratamento intensivo do DM com a insulina pode ser realizado com a aplicação de múltiplas doses com diferentes tipos de ação, com seringa, caneta ou sistema de infusão contínua. O objetivo do tratamento do DM é manter as glicemias ao longo do dia entre os limites da normalidade, evitando ao máximo a ampla variabilidade glicêmica. O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) (antes do café da manhã e antes de dormir), com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). Contudo, com o surgimento dos análogos de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina), algumas vantagens podem ser obtidas na substituição da insulina regular por esses análogos, principalmente no que diz respeito aos eventos hipoglicêmicos graves e noturnos. Além disso, em associação ao plano alimentar por contagem de carboidratos, passa a ser possível que os pacientes com DM possam administrá-los logo após a refeição, sendo tão eficaz quanto a administração de insulina regular antes da refeição, podendo ser administrada dessa maneira em crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidrato da refeição programada. (ADA, 2014; CONSENSUS COMMITTEE, 2007).

1.2. Avaliação do controle glicêmico do paciente diabético

De acordo com os estudos realizados pelo *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT, 1993) em pacientes com DM1 e pelo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (UKPDS GROUP, 1998) em pacientes com DM2, a obtenção de valores glicêmicos o mais próximo da normalidade, evitando hipoglicemia, é imprescindível. Segundo os resultados obtidos por estes estudos, a melhora do controle glicêmico está diretamente relacionada com a diminuição no desenvolvimento e/ou progressão das complicações do diabetes *mellitus*.

A avaliação do estado de controle glicêmico em pacientes diabéticos é realizada tradicionalmente com os testes de glicemia e da hemoglobina glicada (ADA, 2015). Os testes de glicemia de jejum e pós-prandial representam o nível glicêmico no momento do teste, enquanto que a HbA1c avalia o grau de controle glicêmico a longo prazo, ou seja, reflete a glicemia média progressa dos últimos quatro meses (UKPDS GROUP, 1998). As correlações

entre os níveis de HbA1c e os valores correspondentes dos níveis médios de glicemia nos últimos quatro meses foram inicialmente determinados com base nos resultados do DCCT. Além da medida de glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e HbA1c, o controle glicêmico pode ser avaliado através de testes que detectam as flutuações da glicemia ao longo do dia, como o automonitoramento da glicemia capilar (AMGC) (GOLDSTEIN et al., 2004), o sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial (SMCG) e o sistema *flash* de monitoramento da glicose (*flash glucose monitoring*, FGM) (KALRA; GUPTA, 2015), sendo que estes três últimos métodos avaliam também a variabilidade da glicose. A variabilidade glicêmica é um novo aspecto a ser considerado no acompanhamento do paciente diabético. Estudos indicam que grandes variações da glicemia estão associadas ao desenvolvimento de estresse oxidativo e complicações crônicas da diabetes (KILPATRICK, 2009).

A hemoglobina glicada é um recurso utilizado para avaliação do controle glicêmico a longo prazo. Ela é formada através da ligação da glicose sanguínea à molécula da hemoglobina, processo chamado de glicação de proteínas, neste caso, a hemoglobina, conforme mostra a figura 1. Ocorre uma reação de glicação não-enzimática entre o grupo aldeído livre da glicose, ou outros açúcares, e um grupo amino livre na molécula da hemoglobina. Esta reação é conhecida como reação de Maillard. A reação envolve a formação de um composto intermediário instável (base de Schiff, aldimina ou fração lábil), que se forma rapidamente e é proporcional à concentração de glicose momentânea (BUNN et al., 1976). Este composto sofre, lentamente, o rearranjo de Amadori e forma uma cetoamina estável e irreversível (proteína glicada/GHb). Existem vários sítios de glicação na molécula de hemoglobina. O resíduo terminal de valina na cadeia α corresponde a aproximadamente 60-80% da glicose ligada. Outros sítios de ligação também ocorrem na cadeia α . Outros açúcares podem se ligar à molécula e contribuem para a fração total glicada (HbA1). O componente especificamente ligado à glicose é conhecido como HbA1c (PETERSON et al., 1998).

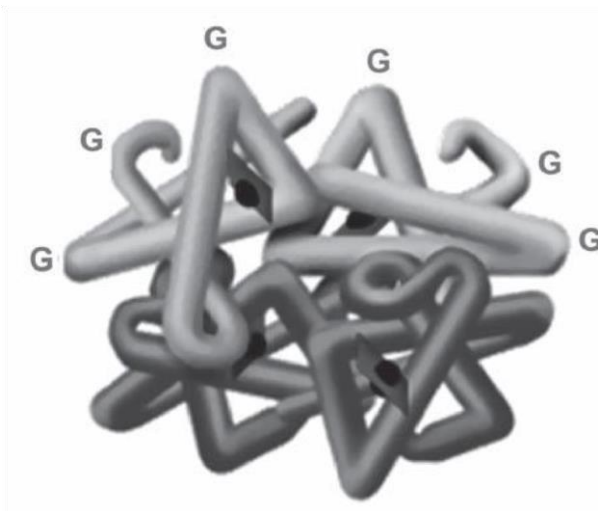


Figura 1- Molécula da hemoglobina mostrando a glicação das moléculas de glicose

Fonte: SBD 2015-2016

A percentagem de hemoglobina glicada é determinada principalmente pela concentração de glicose no sangue e ao tempo de meia vida dos eritrócitos. Como os eritrócitos têm um tempo de vida de aproximadamente 120 dias, a medida da quantidade de glicose ligada à hemoglobina pode fornecer uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 60 a 120 dias que precedem à coleta do material para o teste laboratorial. A HbA1c tem sido considerada representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias (incluindo glicemias de jejum e pós-prandial) durante os últimos meses, entretanto, a glicemia mais recente causará o maior impacto nos níveis de HbA1c. Estudos clínicos e modelos matemáticos evidenciam que a média glicêmica dos 20-30 dias anteriores à coleta da amostra contribui com aproximadamente 50% do resultado final, 25% no mês anterior e os 25% remanescentes nos terceiro e quarto meses antecedentes ao exame (GIPHG, 2014). Devido a isso, a HbA1c pode detectar grandes variações da glicemia em pequenos períodos de tempo, como 3 a 4 semanas (GIPHG, 2014). Existe uma estreita correlação entre a Glicemia média estimada (GME) e a HbA1c e pode ser prevista pela equação $GME = 28,7 \times HbA1c - 46,7$ (NATHAN et al., 2008), permitindo a estimativa da glicemia média pregressa e possibilitando uma avaliação da qualidade do controle glicêmico.

Muitos métodos podem ser usados para a dosagem da HbA1c, sendo o recomendado a cromatografia líquida de alta performance (HPLC, *high-pressure liquid chromatography*). Recomenda-se que, mesmo por diferentes métodos aceitos para dosagem, os resultados sejam calibrados de modo a ter a mesma faixa de referência. Comitês internacionais trabalham na padronização e unificação dos resultados. O *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) medem especificamente a fração de hemoglobina glicada definida como

HbA1c, fração esta que efetivamente está relacionada com o risco cardiovascular. Para esse grupo de testes certificados, a faixa de normalidade varia de 4 a 6% e a meta clínica definida é de um nível de HbA1c $< 6,5\%$ ou $< 7\%$, conforme recomendações de diferentes sociedades médicas (ADA, 2017; GARBER et al., 2017; IDF, 2006). Algumas variáveis podem alterar os resultados da HbA1c, fornecendo um falso valor. A presença de hemoglobinopatia pode afetar de maneira heterogênea os diferentes métodos disponíveis para avaliação da HbA1c (GIARDINE et al., 2014). Interferentes que diminuem a dosagem de HbA1c são anemia hemolítica ou estados hemorrágicos, que reduzem o tempo de vida útil das hemácias, ou, ainda, vitaminas C e E em altas doses, pois podem inibir a glicação da hemoglobina (KRONE; ELY, 2004). Podem elevar os níveis de HbA1c os seguintes interferentes: hipertrigliceridemia grave (níveis acima de 2.000 mg/dL podem afetar a turbidez da amostra), hiperbilirrubinemia (em níveis muito elevados, acima de 50 mg/dL), alcoolismo crônico (pela ligação do acetaldeído a hemoglobina, o que pode elevar o nível de HbA1), ingestão crônica de salicilatos (3 a 6 g/dia), anemia ferropriva, fenobarbital (elevando a reatividade da glicose à hemoglobina) e insuficiência renal (por meio da hemoglobina carbamilada) (CAMARGO; GROSS, 2004; NATHAN et al., 2008).

A medida da HbA1c é de grande importância para avaliar o grau de controle glicêmico e deve ser realizada em todos os diabéticos. Preconiza-se a realização do teste pelo menos três a quatro vezes por ano por todos os pacientes diabéticos e pelo menos duas vezes por ano naqueles em uso de antidiabéticos orais que não utilizam insulina e apresentam controle glicêmico satisfatório e estável (ADA, 2017; GUILFOYLE; CRIMMINS; HOOD, 2011). A meta para o controle glicêmico na maioria dos pacientes não gestantes deve ser HbA1c $< 7\%$, pois mostrou-se que este valor reduz complicações microvasculares e se for desde o início do tratamento pode reduzir complicações macrovasculares futuras. Para pessoas com diabetes recente, longa expectativa de vida, sem doenças cardiovasculares e pouco risco de hipoglicemias, poderia-se ser mais rígido, com metas de HbA1c $< 6,5\%$. Ao contrário, pacientes com expectativa de vida mais curta, riscos maiores de hipoglicemia, problemas cardiovasculares, diabetes de longa duração, insulinizados e com complicações crônicas do diabetes, podem ser tratados menos rigidamente, com HbA1c $< 8,5$ ou 8% (ADA, 2017).

Outra estratégia para se obter o melhor controle metabólico possível é a avaliação da glicemia ao longo do dia. Este parâmetro pode ser realizado através técnicas laboratoriais tradicionais executadas por laboratórios clínicos ou pela prática do automonitoramento domiciliar. O automonitoramento domiciliar das glicemias capilares é parte integrante do

conjunto de intervenções e componente essencial de uma efetiva estratégia terapêutica para o controle adequado do diabetes. Essa ferramenta permite que o próprio paciente observe a resposta à terapia e possibilita que as metas glicêmicas recomendadas sejam efetivamente obtidas. Os resultados do AMGC podem ser úteis na prevenção da hipoglicemia, na detecção de hipo e hiperglicemias não sintomáticas e no ajuste da conduta terapêutica medicamentosa e mudanças no estilo de vida. Recomenda-se para todos os tipos de diabetes sendo a frequência determinada de acordo com as necessidades individuais e metas de cada paciente (ADA, 2017). A frequência de testes de glicemia deve ser ajustada de acordo o tipo de diabetes, esquema terapêutico utilizado, grau de estabilidade ou instabilidade da glicemia bem como a condição clínica específica em que o paciente se encontra em um determinado momento. Para diabéticos em tratamento intensivo com múltiplas injeções de insulina ou sistema de infusão contínua, o AMGC deve ser realizado, no mínimo, 4 vezes por dia, geralmente antes e após as refeições e ao deitar (GUILFOYLE; CRIMMINS; HOOD, 2011).

Uma outra metodologia auxiliar no acompanhamento de pacientes diabéticos é o Sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial. Este recurso possibilita medição contínua da glicose no líquido intersticial, através da implantação de um sensor no tecido subcutâneo que transmite informações a um aparelho monitor, as quais podem ser transferidas para um computador permitindo acompanhar de maneira ininterrupta as variações das taxas glicêmicas. A medida da glicose é feita a cada 10 segundos e as médias são armazenadas a cada 5 minutos, o que perfaz, portanto, 288 médias ao dia. Há um atraso de 10 a 15 min em relação a glicemia capilar e é necessária calibração pela glicemia capilar 2 a 4 vezes por dia. Pode ser utilizado por um período limitado de tempo (geralmente 72 horas) para avaliação retrospectiva do perfil glicêmico, ou por tempo indeterminado, como parte do tratamento. Proporciona informações sobre a direção, a magnitude, a duração, a frequência e as causas das flutuações nos níveis de glicemia. Em comparação com o AMGC convencional, que engloba algumas determinações diárias e pontuais da glicemia, o sistema de SMCG proporciona uma visão muito mais ampla dos níveis de glicose durante todo o dia, além de proporcionar informações sobre tendências de níveis glicêmicos capazes de identificar e prevenir períodos de hipo ou hiperglicemia. Por outro lado, o AMGC tem ampla indicação para uso frequente e rotineiro pelo portador de diabetes, enquanto o SMCG tem suas indicações restritas a um grupo de condições clínicas especiais, com a finalidade de identificar alterações significativas das flutuações glicêmicas ocorridas durante as 24 horas do dia. As indicações clínicas para a realização do exame de SMCG incluem situações que

exigem informação detalhada sobre as flutuações da glicemia, as quais somente podem ser detectadas mediante monitoramento contínuo (GOLDSTEIN et al., 2004).

Mais recentemente, no final de 2014, uma nova metodologia para avaliação do controle glicêmico foi apresentada, o Sistema *flash* de monitoramento da glicose. Trata-se de um sensor de glicose que não necessita de calibração, dura 14 dias e pretende ser um substituto das glicemias capilares. Essa nova tecnologia para medida da glicose utiliza glicose oxidase (como todos os outros) e o elemento ósmio como transmissor de eletricidade, que será convertida em glicemia no eletrodo. Esse componente não utiliza oxigênio e pode ser calibrado uma única vez na fábrica, garantindo pelos 14 dias a precisão (Mard de 11,3%) e a acurácia dos dados, sem calibrações constantes pela glicemia capilar. Entre as principais indicações para uso desse recurso, encontram-se: a clara necessidade de controle glicêmico estrito, alto risco de hipoglicemia, refratariedade do DM, entre outros (KALRA; GUPTA, 2015).

1.3. A vitamina D

A vitamina D desempenha importante papel na homeostase sistêmica, primariamente reconhecida pela sua função no metabolismo ósseo e recentemente evidenciado seu envolvimento em diversos processos celulares vitais como: diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (por exemplo insulina), assim como no sistema imune e em diversas doenças crônicas não transmissíveis (JAMES, 2008).

A vitamina D (calciferol) é um termo que compreende um grupo de moléculas secosteróides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) dos quais as duas formas principais são a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalfiferol). Ambas as formas de vitamina D sofrem metabolismo semelhante. A principal fonte de vitamina D, nos seres humanos é a síntese endógena (80 a 90%), e o restante é obtido da alimentação. As principais fontes dietéticas são a vitamina D3, de origem animal, presente nos peixes gordurosos de água fria e profunda (como atum e salmão) e a vitamina D2, de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis (HOLICK, 2008).

A síntese endógena da vitamina D começa com a fotólise do esterol precursor, 7desidrocolesterol (7-DHC), nas camadas profundas da epiderme (estratos espinhoso e basal) sob a influência da radiação ultravioleta B (UVB) (comprimentos de onda ótimos para

fotólise, 295-300nm). A quantidade de raios UVB que atinge a pele dos indivíduos é uma função inversa da latitude e é menor nos meses de inverno (HOLICK et al., 1980). Fatores como cor da pele, idade, tempo de exposição solar e localização geográfica, afetam a produção dessa vitamina. A absorção do fóton UVB pelo 7-DHC promove a quebra fotolítica da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B do ciclo pentanoperidrofenantreno, formando uma molécula secosteróide, que é caracterizada por apresentar um dos anéis rompidos. Essa nova substância, a pré-vitamina D₃, é termoinstável e sofre uma reação de isomerização induzida pelo calor, assumindo uma configuração espacial mais estável, a vitamina D₃ (ou colecalciferol).

As vitaminas D₂ e D₃ são transportadas no sangue por uma glicoproteína, a proteína ligadora da vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*). Na circulação, o colecalciferol e o ergosterol são transportados para o fígado. No fígado, ocorre a primeira hidroxilação para a 25(OH)D, que será secretada no plasma. Essa hidroxilação no carbono 25, é mediada por uma enzima microssomal da superfamília do citocromo P450 (CYP450) denominada CYP2R1, dando origem a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol (25(OH)D₃ e 25(OH)D₂). Para se tornar ativa, a 25(OH)D é metabolizada nos rins pela enzima 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase (CYP27B1), que promove hidroxilação no carbono 1 da 25(OH)D, formando a 1- α ,25diidroxí-vitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol), que é a molécula metabolicamente ativa. Além das células dos túbulos renais proximais, onde a grande parte do calcitriol necessário ao metabolismo sistêmico é sintetizado, a 25(OH)D, acoplada à DBP, é transportada a vários tecidos cujas células contêm a enzima 1- α -hidroxilase, entre eles as células da próstata, da mama, do cólon, células do sistema imune, células betapancreáticas, paratireóides, placenta, cérebro, células endoteliais e queratinócitos (BLOMBERG JENSEN et al., 2010). Nos rins, a expressão do gene *CYP27B1* é regulada principalmente pelos níveis séricos do paratormônio (PTH), fósforo, fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23) e pela proteína Klotho, sendo estimulada pelo primeiro e suprimida pelos demais (WÖHRLE et al., 2011).

Os efeitos biológicos da forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH)₂D, são semelhantes ao de outros hormônios esteróides e é mediado pela ligação ao seu receptor chamado VDR (*vitamin D receptor*), um fator de transcrição que pertence à família de receptores hormonais nucleares 1. O VDR pode ser encontrado na maioria dos tecidos, e não apenas naqueles que participam nas ações clássicas de vitamina D, como ossos, intestinos e rins. Seu mecanismo de ação ocorre através da heterodimerização com uma das três isoformas do receptor do retinóide X (RXR). Assim, em sua estrutura, ele apresenta domínios específicos para o acoplamento da 1,25(OH)₂D, heterodimerização com o RXR, ligação ao DNA e ativação da

transcrição (BOUILLON *et al.*, 2008). A 1,25(OH)₂D liga-se à porção hidrofóbica do VDR induzindo uma mudança conformacional e formação do complexo transcricional hormônio-receptor. Esse complexo hormônio-receptor é heterodimerizado com o RXR e esse heterodímero 1,25(OH)₂D-VDR-RXR acopla-se a uma sequência específica do DNA nos seus genes-alvos, denominada *vitamin D response element* (VDRE) (MCKENNA; O'MALLEY, 2002). O processo de inativação da 25(OH)D e da 1,25(OH)₂D é catalisado pela 24-hidroxilase (CYP24A1), uma enzima mitocondrial, também integrante do complexo do citocromo P450, que age pela hidroxilação dos carbonos 23 ou 24. Essa enzima está presente em maiores quantidades nos rins e no intestino, e em menor quantidade em outras células como fibroblastos, linfócitos, queratinócitos e macrófagos, e sua expressão é regulada pela 1,25(OH)₂D e pelo PTH, os quais podem agir sinergicamente (ZIEROLD; MINGS; DELUCA, 2003). Os metabólitos intermediários mais abundantes são a 24,25(OH)₂D, 1,24,25(OH)₃D, tendo como produtos finais o ácido calcitróico (após 24-hidroxilação) e a 1,25(OH)₂D-lactona (após 23-hidroxilação), que são os principais metabólitos eliminados pela bile (STOLZT, 2006).

A determinação do nível de vitamina D de um indivíduo é realizada pela dosagem sérica da 25(OH)D e não pela forma biologicamente ativa da vitamina D, 1,25(OH)₂D₃. As principais razões para o não uso do calcitriol nessa avaliação são sua meia-vida curta (4 a 6 horas), enquanto a 25(OH)D tem meia-vida de 2 a 3 semanas e pelo fato de, em situações de deficiência de vitamina D, esse metabólito poder estar em níveis normais, uma vez que a hipocalcemia decorrente da hipovitaminose D estimula a síntese de paratormônio (PTH), o qual estimula a expressão da 1- α -hidroxilase, consumindo e convertendo a 25(OH)D em 1,25(OH)₂D. O nível de concentração normal de 25(OH)D ainda é controverso. Considera-se que o nível esperado de 25(OH)D seria aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados (pelo PTH ser estimulado pela hipocalcemia causada pelos baixos níveis de calcitriol) e não permitir o aparecimento de distúrbios clínicos e metabólicos relacionados à hipovitaminose D.

Atualmente, o conceito de ação ideal da vitamina D consiste em manter níveis constantes de 25(OH)D acima de 30 ng/mL. Como existe variabilidade nos ensaios laboratoriais e pontos de corte, manter os níveis de 25(OH)D em pelo menos 40 ng/mL garantiria este objetivo sem risco de toxicidade. Este é o racional para mantermos níveis de 25(OH)D entre 30 e 100 ng/mL, tentando proporcionar um melhor efeito sobre a glicemia sem riscos para os pacientes. Adicionalmente, a maioria dos estudos tem sugerido que os níveis de 25(OH)D precisam estar acima de 150 ng/mL para existir a preocupação de hipercalcemia. Portanto,

um limite superior da 25(OH)D de 100 ng/mL promove uma grande margem de segurança, e um risco muito reduzido de hipercalcemia. Foi proposto o estado de suficiência em 25(OH)D como: suficiência: 30 a 100 ng/mL; insuficiência: 21 a 29 ng/mL e deficiência: < 20 ng/mL. Os valores de 25(OH)D normalmente são expressos em nmol/L ou ng/mL (1 ng/mL corresponde a 2,496 nmol/L) (HOLICK et al., 2011).

Em relação ao método de dosagem, os estudos de comparação entre os diferentes ensaios mostram que a maior acurácia é observada na cromatografia líquida associada à espectrofotometria de massa (LC-MS/MS, *liquid chromatography-tandem mass spectrophotometry*), a qual permite mensurar separadamente a 25(OH)D₂ e a 25(OH)D₃ (ELKHOURY; REINEKS; WANG, 2011). Como a LC-MS/MS é um método de alto custo e demorado, e não acessível a todos os laboratórios, os estudos de calibração mostram que o HPLC pode ser um teste substituto. Menos dispendioso é o ensaio de quimioluminescência coespecífico para 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃, fornecendo como resultado a 25(OH)D total (ZIEROLD; MINGS; DELUCA, 2003). Entretanto, estudos de comparação mostram que ensaios competitivos manuais (radioimunoensaio, ELISA) e automatizados (quimioluminescência) apresentam menores confiabilidade e acurácia e maior variabilidade (VOGESER, 2010).

Estudos epidemiológicos evidenciam que a hipovitaminose D (insuficiência/deficiência) acomete uma significativa parcela da população mundial (VAN SCHOOR; LIPS, 2011). No Brasil, o panorama é semelhante e os estudos mostram prevalência de baixos níveis de 25(OH)D em cerca de 60% dos adolescentes (PETERS et al., 2012); de 40% e 58% entre adultos jovens (MAEDA, 2010; PREMAOR et al., 2008), e entre 42% e 83% em idosos, com taxas mais altas entre indivíduos com idades mais avançadas (SILVA et al., 2008). Felicio et al. (2016), em um estudo transversal, evidenciaram baixos níveis de vitamina D entre os diabéticos tipo 1. Como possíveis causas de hipovitaminose D tem-se atribuído dieta insuficiente da vitamina D, em combinação com o uso de roupas e produtos com proteção solar. A prevalência de baixos níveis de vitamina D tem sido relatada com grande frequência em regiões ensolaradas do mundo. Estudos de prevalência de hipovitaminose D na Arábia Saudita, Austrália, Turquia, Emirados Árabes e Índia, têm mostrado que 30 a 50% das crianças e adultos têm níveis de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (BANDEIRA, 2003).

Níveis séricos diminuídos de vitamina D encontram-se associados com diversas condições mórbidas, entre elas o câncer (GARLAND et al., 2006), a esclerose múltipla (MUNGER et al., 2006), o Diabetes *Mellitus* tipo 1 (MATHIEU; BADENHOOP, 2005), o

Diabetes *Mellitus* tipo 2 (FOROUHI et al., 2008) e a doença cardiovascular (WANG et al., 2008).

1.4. Vitamina D e Diabetes *Mellitus*

A vitamina D, inicialmente descrita como um regulador do metabolismo ósseo, tem sido associada na patogênese de diversas condições clínicas, incluindo o diabetes (NORMAN et al., 1980). A associação entre níveis inadequados de vitamina D e aumento do risco de doenças além das osteominaerais, como o DM1 e o DM2 é demonstrada em estudos recentes, conforme descrevemos adiante.

Atualmente, a deficiência de vitamina D é um grande problema de saúde em crianças e adultos em todo o mundo (HOLICK, 2006, 2007). Em diabéticos tipo 1, a prevalência da deficiência de vitamina D varia de 15 a 90,6% (HOLICK et al., 2011). Essa alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com DM1, sugere uma associação entre ambos (JANNER et al., 2010; LITTORIN et al., 2006).

O DM1 é uma doença autoimune com contribuição de injúrias ambientais em sua patogenia (HEWISON, 2010), sendo o papel da vitamina D biologicamente plausível, pois tem efeitos anti-inflamatório e imunomodulatório que pode influenciar a patogenia autoimune do DM1. A vitamina D pode ter um papel na auto-imunidade mediada por Th1 contra células β pancreáticas causando sua destruição (BAEKE et al., 2010).

A identificação da existência de receptores da 1,25(OH)₂D em vários tecidos, assim como a capacidade destes para transformar a 25(OH)D no metabólito mais ativo 1,25(OH)₂D₃, particularmente com a identificação desses receptores e a expressão da 1 alfa hidroxilase em células beta pancreáticas, converge para a possibilidade de um papel da vitamina D na patogênese do Diabetes *Mellitus* (BLAND et al., 2004; TAKIISHI et al., 2010).

A vitamina D parece afetar a homeostase glicídica pelo efeito direto nas células beta pancreáticas e um efeito indireto através da regulação do cálcio, considerando que a secreção de insulina é cálcio-dependente. As evidências sugerem que a influência da 1,25(OH)₂D na homeostase glicídica seja mediada por ações diretas nas células beta pancreáticas, as quais expressam a enzima 1 α hidroxilase (CYP27B1) e VDRs. Os prováveis mecanismos

implicados no controle e síntese de secreção de insulina envolveriam a modulação do influxo e da reserva de Ca^{2+} no citossol, por mecanismos rápidos não genômicos no VDR na membrana das células beta pancreáticas, facilitando a clivagem da proinsulina em insulina pelas endopeptidases cálcio-dependentes e estimulando a exocitose dos grânulos de insulina (STOLZT, 2006; ZIEROLD; MINGS; DELUCA, 2003).

A descoberta de que uma grande variedade de células imunes expressam o VDR, bem como as enzimas ativadoras de vitamina D, abriram uma nova área como potencial agente terapêutico natural. O nível da vitamina D ou os elementos envolvidos na sua ativação ou transporte também podem estar envolvidos no desenvolvimento de DM1 por meio do papel imunomodulador. Dados resultantes de estudos em animais e *in vitro* sugerem o potencial de 25(OH)D para modular a resposta imune implicada na patogenia do DM1 como a presença de VDR em células humanas inflamatórias ativadas, a capacidade de 25(OH)D de inibir a proliferação de linfócitos e a capacidade de ativar macrófagos a produzir 1,25(OH)2D, expressando CYP27B1. Além disso, a maioria dos tecidos do corpo têm VDR, que também são expressos em linfócitos humanos T e B ativados. Estudos iniciais demonstram que a 25(OH)D atua não somente suprimindo a proliferação de linfócitos, mas também pode modificar o perfil de citocinas Th1/Th2, o que pode ajudar a limitar o potencial dano tecidual associado às respostas imunes celulares Th1 (PROVVEDINI; MANOLAGAS, 1989).

Resultados oriundos de estudos prévios realizados em animais e humanos estabeleceram que baixo nível de 25(OH)D é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de controle glicêmico precário e diabetes ao longo do tempo (BREKKE; LUDVIGSSON, 2007; MOHR et al., 2008). Baixos níveis de 25(OH)D têm sido associados com risco aumentado de desenvolver DM1, onde o papel imunomodulador da 25(OH)D foi sugerido como o mecanismo subjacente explicando essa relação (GYSEMANS et al., 2005).

Gregori et al. (2002) demonstraram em modelos animais, principalmente em camundongos obesos não diabéticos, que doses elevadas de 1,25(OH)2D reduzem a incidência de diabetes diminuindo o número de células T efetoras, induzindo células Treg e reduzindo a produção de citocinas pelas células de ilhotas pancreáticas. E mais recentemente o tratamento de camundongos obesos não diabéticos, com vitamina D oral, mostrou a diminuição de insulite e desenvolvimento de diabetes (TAKIISHI et al., 2014; VAN BELLE; GYSEMANS; MATHIEU, 2013). Em humanos, há também evidências que a 1,25(OH)2D inibe a expressão de citocinas inflamatórias em monócitos, tais como IL-6, TNF-alfa, IL-8 e IL-12 em indivíduos normais. A influência da vitamina D na produção de citocinas pelos

linfócitos pode ser outra importante ligação entre a 25(OH)D e o sistema imunológico (WILLHEIM et al., 1999).

Estudos mostraram um aumento na incidência de DM1 quando a deficiência de vitamina D estava presente no primeiro mês de vida em crianças (GRANT, 2006; NAGPAL; NA; RATHNACHALAM, 2005). Há dados que mostram que a suplementação de 25 (OH)D durante a infância, bem como a suplementação durante a gravidez, foi associada a um risco reduzido de DM1 (HYPPONEN et al., 2001). Trabalho prospectivo publicado em 2001 (HYPPONEN et al., 2001) mostrou que o risco relativo de desenvolvimento DM1 com a idade de trinta anos entre as crianças que receberam regularmente suplementação de vitamina D foi muito menor em comparação com as crianças que não receberam suplementação. A maior proteção contra DM1 foi observada em crianças que receberam pelo menos 50 µg/dia de vitamina D3 ou mais.

Pesquisas observaram que as taxas de incidência de DM1 tendem a ser mais altas em latitudes mais elevadas em ambos os hemisférios, além da associação da irradiação ultravioleta B com o risco de DM1 foi demonstrado em 51 regiões do mundo, o que aumenta a possibilidade de 25(OH)D desempenhar um papel no desenvolvimento da doença. Além disso, diversos estudos observacionais revelaram associação entre a deficiência de 25(OH)D e a prevalência de DM1 em crianças e adolescentes em relação aos não-diabéticos (HYPPONEN, 2010).

Hipovitaminose D leva a deficiência na secreção de insulina, e induz intolerância à glicose (CADE; NORMAN, 1986), enquanto que a reposição de vitamina D poderia restabelecer essas anormalidades (TANAKA et al., 1984).

Adicionalmente, alguns dados têm sugerido que a reposição de vitamina D poderia melhorar o controle glicêmico e a sensibilidade insulínica de diabéticos tipo 1, diabéticos tipo 2 e indivíduos normais (BORISSOVA et al., 2003; CHIU et al., 2004). Resultados de estudos de intervenção referentes à suplementação com 25(OH)D sugerem melhora na secreção de insulina em indivíduos com DM2. Borissova et al. (2003) observaram que o aumento na 25(OH)D sérica de 10 para 30 ng/mL pode melhorar a sensibilidade à insulina em 60%. Outros pesquisadores confirmam que a suplementação de 25(OH)D em humanos pode aumentar a secreção de insulina estimulada em resposta à carga de glicose oral em pacientes com DM2, em adultos saudáveis não diabéticos e em indivíduos com deficiência de vitamina D sem DM2 estabelecida (CHIU et al., 2004; ORWOLL; RIDDLE; PRINCE, 1994). Pittas et al. (2006), analisando a população do *Nurses' Health Study*, com 84 mil mulheres sem história de DM2 no início do estudo, encontraram incidência de 4.843 casos de diabetes

decorridos 20 anos nessa população, demonstrando que as mulheres com uma ingestão diária média de vitamina D maior que 800 UI tiveram um risco 33% menor de incidência de DM2 em comparação com uma ingestão menor que 200 UI. Uma análise prospectiva na Inglaterra relatou associações inversas entre 25(OH)D sérica basal e o nível glicêmico e resistência à insulina futuros (FOROUHI et al., 2008). Todos estes dados sugerem que a deficiência de vitamina D pode ser um importante fator de risco na intolerância à glicose em alguns indivíduos, mas não em todas as populações.

Corroborando esses dados, estudos demonstraram que baixos níveis de 25(OH)D aumentam o risco de DM2 através do seu efeito sobre o metabolismo da glicose, secreção de insulina e sensibilidade à insulina (CHIU et al., 2004). Trabalhos que investigam a associação entre 25(OH)D e controle de diabetes mostraram que pacientes com controle do diabetes ruim eram mais propensos a ter baixos níveis de 25(OH)D (THNC et al., 2011) e a administração de Vitamina D3 melhora o controle do diabetes (ORDOOEI et al., 2014). Achados evidenciaram que existe necessidade de insulina significativamente maior em pacientes com DM1 com deficiência de VD, juntamente com baixa sensibilidade à insulina (THNC et al., 2011), maior glicemia de jejum e níveis mais elevados de hemoglobina glicada (KOSITSAWAT et al., 2010). Aumento dos níveis de vitamina D de 25 a 75 nmol/L mostrou melhorar a sensibilidade à insulina em 60% (SCHWALFENBERG, 2008).

As evidências resultantes de estudos observacionais forneceram dados consistentes de que os pacientes com DM1 com bom controle glicêmico têm níveis mais elevados de 25(OH)D3 do que aqueles com DM1 com pior controle glicêmico (AL SAWAH et al., 2016; LAMICHHANE et al., 2015). Entretanto, o impacto da suplementação de vitamina D no controle glicêmico de pacientes com deficiência de vitamina D e/ou precário controle glicêmico deve ser investigado com estudos de intervenção.

Numa revisão sistemática realizada por Mitri, Muraru e Pittas (2011) em oito estudos observacionais e 11 estudos intervencionistas, a fim de verificar a associação entre o estado da vitamina D e a incidência do DM2 e o efeito da suplementação de vitamina D sobre os resultados de glicose no sangue, observaram que a ingestão diária maior que 500 UI de 25(OH)D reduziu o risco de diabetes em 13% contra uma ingestão menor que 200 UI por dia. Os indivíduos com níveis mais altos de 25(OH)D (maior que 25 ng/mL) tiveram menor risco de desenvolver DM2 do que aqueles no grupo com níveis de 25(OH)D menor que 14 ng/mL.

Aljabri, Bokhari e Khan (2010) e Mohammadian et al. (2015), em estudos envolvendo indivíduos com diabetes tipo 1 e deficiência de vitamina D, sugeriram que a reposição desta

vitamina em indivíduos com hipovitaminose D, melhorou a HbA1c no período de doze semanas. No entanto, ambos não avaliaram possíveis mudanças na dose de insulina.

A associação de concentrações séricas reduzidas de 25(OH)D com altos níveis de glicose e diminuição da sensibilidade à insulina sugerem que a vitamina D pode modular o metabolismo da insulina. Embora o benefício dos níveis normais de 25(OH)D em DM1 ainda não tenha sido estabelecido, os efeitos negativos da deficiência de vitamina D foram demonstrados. Estudo realizado por Norman, publicado em 1980, mostrou que baixos níveis de vitamina D associam-se a efeitos negativos na função nas células beta produtoras de insulina (NORMAN et al., 1980). Esta evidência foi corroborada por Chiu et al. (2004), confirmando em seus achados a presença de disfunção nas células beta pancreáticas e de resistência à insulina com concentrações reduzidas de vitamina D.

A vitamina D pode também afetar a resistência à insulina através do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Acredita-se que a angiotensina II contribui para o aumento da resistência à insulina pela inibição da ação da insulina no tecido vascular e músculo esquelético, levando ao decréscimo na captação de glicose (SOWERS et al., 2004). Assim, a suplementação de vitamina D poderia, então, interferir no controle glicêmico. Dados suportam o complexo vitamina D-VDR como um potencial regulador da atividade de renina em humanos, e o polimorfismo no gene VDR pode ser associado a patogênese do DM2 pela influência na resistência à insulina (CHIU; CHUANG; YOON, 2001).

Do ponto de vista do mecanismo celular e molecular, ainda não está claro como a suplementação de vitamina D resultaria em melhoria na sensibilidade à insulina. Alguns estudos em ratos portadores de diabetes induzida por estreptozotocina demonstraram que o tratamento com calcitriol aumenta a expressão de receptores de insulina (IR, *insulin receptors*) e transportadores de glicose (CALLE; MAESTRO; GARCIA, 2008; KUMAR et al., 2011). Em cultura de células humanas precursoras de monócitos, o calcitriol foi capaz de induzir o aumento da expressão de IR (MAESTRO et al., 2000). Todas essas ações são atribuídas à ativação de VDR genômicos.

Existe ainda um trabalho experimental mostrando que o calcitriol melhora a resistência à insulina. Nesse estudo, Zhou et al. (2008) utilizaram o ácido palmítico para provocar a resistência à insulina em cultura de mioblastos de ratos. A resistência à insulina foi avaliada pelo grau de captação de 2-deoxiglicose triciada. A melhoria na captação de glicose induzida por insulina foi verificada através de alterações em mediadores da cascata de sinalização intracelular da insulina. No modelo citado, a resistência à insulina provoca diminuição na captação de glicose, aumento no substrato do receptor de insulina 1 fosforilado

nos resíduos serina (pSer-IRS-1), diminuição de IRS-1 fosforilado nos resíduos tirosina (pTyIRS-1) e de Akt fosforilado (pAkt), e aumento nas formas fosforiladas das enzimas cinase ERK (*extracellular signal-related kinase*) e JNK (c-Jun amino-terminal kinase). O tratamento com calcitriol melhorou todos esses parâmetros, exceto o pERK.

Apesar das evidências citadas acima, o mecanismo e o papel da vitamina D no combate a resistência à insulina está longe de ser um conceito amplamente aceito e estabelecido. Existem autores que argumentam que o calcitriol contribuiria para o acúmulo de gordura corporal e, portanto, para a obesidade e também para a hipertensão através de ações não genômicas que estimulariam o aumento de cálcio intracelular, a modulação da ação glicocorticóide e de citocinas inflamatórias (ZEME; SUN, 2008). Segundo essa hipótese, hipertensão, obesidade e resistência à insulina seriam consequência do aumento de cálcio intracelular, e o calcitriol seria um dos mediadores desse aumento. Autores defendem que é a suplementação de cálcio na dieta que seria benéfica para melhorar tais condições, dentre outros mecanismos, por inibir os níveis de calcitriol, e assim diminuir o aumento de cálcio dentro da célula (ZEMEL 1998; ZEMEL 2001). A suplementação de cálcio também diminuiria os níveis de PTH, o qual tem sido associado ao aumento da resistência à insulina (CHANG; DONKIN; TEEGRADEN, 2009). Somando-se a isso, as ações não genômicas descritas para o calcitriol em células musculares não são compatíveis com ações de combate a resistência à insulina (BOLAND, 2011).

A deficiência de vitamina D também encontra-se envolvida no desenvolvimento de complicações do diabetes como a nefropatia (DE BOER et al., 2012) e a retinopatia (KAUR et al., 2011). Baixos níveis de vitamina D causariam um aumento dos marcadores inflamatórios em pacientes diabéticos (incluindo proteína C reativa, expressão de receptores 2 e 4 *tool-like* e fator nuclear κ B), o que poderia predizer um aumento de complicações microvasculares (CHAKHTOURA; AZAR, 2013).

A vitamina D, sendo uma terapia segura pode se tornar um adjuvante em combinação com insulina para controlar o DM1 (GRIZ et al., 2014). Além disso, a suplementação de vitamina D pode ter um papel na preservação da função de células β residuais (MOHR et al., 2008).

O impacto do nível de 25(OH)D no controle glicêmico e complicações em indivíduos com DM1 permanece controverso e o papel da suplementação de vitamina D ainda não está estabelecido (GERSTEIN, 2015; NATHAN; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP, 2014).

Não há tratamento clínico curativo para o DM1, e as alternativas cirúrgicas com transplantes de ilhota e rim-pâncreas, não fazem parte da rotina terapêutica. O uso de insulina

em múltiplas aplicações ou em uso contínuo, através da bomba de insulina, são indispensáveis no diagnóstico e ao longo da vida nesses pacientes. Embora o controle glicêmico intensivo com insulina tenha reduzido a incidência de complicações microvasculares e macrovasculares, pacientes com DM1 mantém elevada incidência dessas condições e há relevante morbimortalidade. Assim, faz-se necessário o desenvolvimento de terapias adicionais para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes. A perspectiva de ação da vitamina D no controle glicêmico, com o poder de reduzir os níveis de hemoglobina glicada em pacientes com DM1 aparece como um recurso acessível, mas de alto impacto na homeostase metabólica. Estudos longitudinais que avaliem o impacto de elevadas doses de vitamina D sobre o controle glicêmico de pacientes com DM1, são necessários para avaliação da efetividade e segurança desse hormônio em alvos além do sistema ósseo.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o impacto da suplementação de altas doses de vitamina D no controle glicêmico de pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1.

2.2. Objetivos Específicos

- 1- Verificar os efeitos da suplementação de altas doses de vitamina D no controle glicêmico avaliado pela hemoglobina glicada em pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1.
- 2- Avaliar a influência da vitamina D sobre as doses de insulina basal e prandial em pacientes com diabetes tipo 1.

3 METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo: Ensaio Clínico

3.1.1 DESCRIÇÃO

Foi realizado um ensaio clínico prospectivo, com duração de 12 semanas, para verificar os efeitos da suplementação de vitamina D no controle glicêmico de pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1. O nível de vitamina D e HbA1c foram avaliados inicialmente e após 3 meses de suplementação de vitamina D.

O desfecho primário foi a comparação entre os níveis de hemoglobina glicada antes e após doze semanas de tratamento com vitamina D em cada grupo. Analisamos a relação entre o nível de 25(OH)D e o controle glicêmico avaliado pela HbA1c.

Este ensaio foi composto por 2 grupos, sendo a concentração dos níveis séricos de vitamina D o determinante para a alocação do participante em cada grupo. Pacientes com níveis de vitamina D menores que 30 ng/mL, classificados como portadores de insuficiência e/ou deficiência de vitamina D, foram alocados no Grupo 1 e aqueles com concentração compreendida no intervalo entre 30 e 60 ng/mL pertenceram ao Grupo 2, conforme abaixo:

- **Grupo-1** – Pacientes com níveis de 25(OH)D < 30ng/mL.
- **Grupo-2** – Pacientes com níveis de 25(OH)D entre 30 e 60 ng/mL.

Todos os participantes receberam vitamina D durante 3 meses consecutivos, sendo a dose definida de acordo com o grupo a que pertenceram, nas seguintes concentrações:

- **Grupo-1** – Foi suplementado com 10.000 UI/dia de vitamina D, com objetivo de alcançar níveis séricos de no mínimo 30 ng/mL de 25(OH)D.
- **Grupo-2** – Foi suplementado com 4.000 UI/dia de vitamina D, com objetivo de manter níveis séricos maiores que 30 ng/mL e menores que 100 ng/mL de 25(OH).

3.1.2 PACIENTES

Este estudo foi conduzido no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), da Universidade federal do Pará (UFPA) e incluiu cinquenta e dois participantes compostos por indivíduos com diagnóstico de Diabetes *Mellitus* tipo 1 arrolados do ambulatório de endocrinologia do referido hospital. Todos os sujeitos envolvidos no estudo foram previamente esclarecidos quanto aos propósitos e métodos do estudo e, ao consentir em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e nos casos aplicáveis, foi obtido o Termo de assentimento.

3.1.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Pacientes com diagnóstico de DM1, com idade de 12 a 50 anos em acompanhamento regular com endocrinologista. Era necessário que o(a) paciente possuísse um médico cuidador independente do pesquisador do estudo.
2. Tratamento com insulinoterapia em dose estável há pelo menos 3 meses antes da visita 1. Foram permitidas as insulinas basais: *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH), insulina glargina e insulina detemir; e/ou insulinas ultra-rápidas: Aspart, glulisina e lispro; e/ou insulina rápida: insulina regular. Uma variação de até 10% da dose era permitida.
3. Puderam ser incluídos pacientes em uso de metformina desde que em dose estável há pelo menos 3 meses da visita 1.
4. O (a) paciente tinha que ter a intenção de aceitar manter o regime de dieta e exercício durante o estudo.
5. Capacidade e disposição para comparecer às consultas marcadas, e se submeter aos procedimentos cabíveis.
6. Capacidade e disposição para fazer uso da vitamina D nas doses previstas pelo estudo.
7. Fornecerem o consentimento através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento (TA) (APÊNDICE A e B, respectivamente), esse último quando o paciente fosse menor de idade, obtido antes de qualquer procedimento do estudo.

3.1.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. História prévia e concomitante de doenças do metabolismo ósseo.
2. História prévia e concomitante de doença hepática.
3. Níveis anormais de creatinina.
4. Em uso de vitamina D ou cálcio dentro dos últimos 3 meses da visita 1.
5. Pacientes que fizessem uso de bebida alcoólica que, na opinião do pesquisador, pudesse comprometer a segurança do paciente e os procedimentos do estudo.
6. Mulheres grávidas ou com intenção de engravidar.
7. Mulheres que estivessem amamentando.
8. Hipo ou hipertireoidismo descompensado.
9. Anemias que, na opinião do pesquisador, pudessem interferir no valor da hemoglobina glicada, evitado hemoglobina sérica ≤ 10 g/dL.
10. Pacientes que tivessem se submetido à hemotransfusão e/ou doação de sangue dentro dos 3 meses antes da visita 1.
11. Pacientes com comorbidades que pudessem interferir na expectativa de vida do participante, na opinião do pesquisador.
12. Alergia ou intolerância conhecida ao princípio ativo da vitamina D.

3.1.5 COLETA DE DADOS

O protocolo deste estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto (CEP/HUJBB) da Universidade Federal do Pará, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos no Brasil.

A coleta dos dados da pesquisa foi realizada no período de janeiro de 2016 a novembro de 2018 através de visitas com realização de anamnese e exame clínico, além de exames complementares laboratoriais. A obtenção dos dados ocorreu durante visitas agendadas, incluídas nas fases de pré-tratamento (basal) e pós-tratamento (final do estudo). Foram realizadas 4 visitas oficiais e visitas extras quando necessárias. Os participantes do estudo foram procedentes do serviço ambulatorial de Endocrinologia do HUJBB.

3.1.5.1 Visita 1 (Triagem)

Na primeira visita do estudo, foi obtido o Termo de consentimento livre e esclarecido e/ou Termo de assentimento como primeiro procedimento do estudo, após todas as dúvidas do participante serem esclarecidas, sendo fornecido em duas vias originais, uma entregue ao paciente e outra retida com o pesquisador. Nesta visita, obteve-se informações sobre dados demográficos, a história médica detalhada incluindo história da doença de base (DM1), como data de início do diabetes, presença/ausência de complicações do diabetes, história médica e cirúrgica de todos os órgãos e sistemas, estilo de vida (etilismo, tabagismo, drogas ilícitas, regime de dieta e atividade física), medicações em uso atual e medicações prévias feitas dentro dos últimos 3 meses da visita, além de condição reprodutiva se o participante fosse do sexo feminino.

Na abordagem das medicações para diabetes, foi coletado informações sobre tipo de regime de insulina, doses diárias totais de insulina e duração do regime atual de insulina. Especificamente quanto as medicações anti-diabéticas, as doses de insulina basal e/ou ultrarápida, e/ou rápida e/ou metformina, se aplicáveis, foram mantidas, quando possível, inalteradas. Caso o médico assistente do (a) paciente julgasse necessário modificar as doses dessas medicações, o (a) paciente deveria informar o médico do estudo sobre essa (s) alterações na próxima consulta agendada. Caso ocorressem hipoglicemias recorrentes

(glicemias capilares $\leq 70\text{mg/dL}$), e/ou hiperglicemias (glicemias capilares em jejum maiores ou iguais a 240 mg/dL em dias consecutivos), os pacientes foram orientados pelo médico do estudo, a critério de segurança, para reduzir ou aumentar respectivamente suas doses de insulina.

O exame clínico incluiu a avaliação de todos os sistemas, além da aferição de peso, altura e sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca). A pressão arterial e a frequência cardíaca foram aferidas com o paciente sentado após repouso de pelo menos cinco minutos nessa posição, utilizando-se um medidor de pressão arterial de braço, modelo Omron digital automático. Na avaliação antropométrica, o peso e a altura foram determinados através de uma balança mecânica com estadiômetro acoplado, modelo Welmy 110, Brasil. Para o peso, os pacientes estavam sem sapatos, roupas leves com os pés unidos no centro da balança, corpo ereto e o peso distribuído igualmente nos dois pés. A estatura foi determinada estando

os pacientes descalços, em posição ortostática e inspiração profunda. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula: peso (kg) dividido pelo quadrado da estatura (m²). Foram considerados magros os indivíduos que apresentavam $IMC \leq 19,9$ kg/m², normais com IMC entre 20 e 24,9 kg/m², sobrepeso os indivíduos que apresentavam IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e obesos aqueles com valor de $IMC \geq 30$ kg/m².

Após o término da anamnese e exame clínico, o paciente foi submetido a coleta de sangue e urina para o painel do laboratório basal previsto para esta visita.

Nesta visita, também foi fornecido ao paciente um glicosímetro Acu-check[®] Active (ROCHE, Suíça) para o participante realizar a automonitorização da glicemia capilar (AMGC) por três dias consecutivos com a realização de um perfil de sete pontos da glicemia capilar, que consistia na verificação da glicemia capilar sete vezes por dia (antes do café da manhã, 2 horas após o café da manhã, antes do almoço, 2 horas depois do almoço, antes do jantar, 2 horas após o jantar e ao dormir). O paciente foi orientado a registrar os resultados em diário próprio (APÊNDICE C) entregue nesta visita e recolhido na visita 2.

3.1.5.2 Visita 2

A visita 2 foi a visita em que o participante começava o uso da medicação do estudo, a vitamina D. Esta visita foi realizada até 21 dias após a visita de triagem.

Nesta visita foi avaliado se houve alguma modificação no esquema terapêutico e/ou introdução de alguma nova medicação para o diabetes, medicações concomitantes, eventos adversos e hipoglicemias. Foi verificado os sinais vitais (Pressão arterial e frequência cardíaca), além da avaliação das medidas antropométricas: peso, estatura, verificação da circunferência da cintura e quadril. A relação cintura/quadril é calculada dividindo-se a circunferência da cintura (cm) pela medida do quadril. As circunferências são medidas de regiões do corpo que englobam ossos, músculos e tecido adiposo. Segundo a *World Health Organization* (WHO), o (a) sujeito ficou em pé, com abdômen relaxado, braços estendidos e peso igualmente distribuído entre as pernas, com os pés próximos e paralelos. A região da cintura deve estar desprovida de roupa. A medida foi realizada ao final da expiração, tomando-se o cuidado para não comprimir a pele no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A fita métrica era flexível e inelástica com precisão de 0,1 cm. Para localizar e marcar o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, solicitava-se ao indivíduo que

inspirasse e segurasse a respiração por alguns segundos, apalpava-se lateralmente até encontrar a última costela. Em seguida, palpava-se o íliaco até encontrar o ponto mais elevado deste osso. Mediu-se a distância entre os dois pontos e marcou-se o ponto médio. O examinador posicionou-se lateralmente ao indivíduo a ser medido, e verificou se a fita estava alinhada em um plano horizontal paralelo ao chão. A medida foi realizada colocando-se a fita horizontalmente ao redor da cintura sobre o ponto médio. Foi solicitado para que o indivíduo soltasse o ar e então se observava e ajustava-se a fita. Para as medidas do quadril, os indivíduos continuaram na posição ortostática, sendo a fita posicionada no plano horizontal, ao nível do ponto de maior circunferência da região glútea.

Para a análise do estudo, os dados antropométricos e sinais vitais desta visita foram os considerados como pré-tratamento.

Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão e de acordo com o nível de concentração da 25(OH)D do participante, foi introduzido a vitamina D com a dose conforme o grupo que o paciente foi elegível. Se 25OHvitamina D inferior a 30ng/mL, recebeu 10.000 UI por dia, se entre 30 a 60ng/mL, utilizou 4.000 UI por dia.

Com base na diretriz de prática clínica da Sociedade de Endocrinologia, sobre a avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D, a opção julgada eficiente e segura foi que durante um período de 12 semanas, com janela de 4 a 21 dias, foram administrados por via oral 4000 UI/dia de colecalciferol, para aqueles pacientes com a 25(OH)D entre 30 e 60 ng/mL, e 10.000UI/dia para aqueles com a 25(OH)D menor que 30 ng/mL (HOLICK; et al., 2011).

Os pacientes foram instruídos a tomar a medicação do estudo, a vitamina D, diariamente, de preferência no mesmo horário. A primeira dose foi assistida e administrada pelo pesquisador no dia da visita 2.

A vitamina D utilizada foi o colecalciferol (vitamina D3) Depura® gotas, frascos com 20 mL e 1 gota = 200 UI, produto da Sanofi Aventis Farmacêutica.

Nesta visita, também foi solicitado ao participante que realizasse novamente o perfil de sete pontos da glicemia capilar três dias antes da visita 3, a fim de comparar com os valores do pré-estudo.

3.1.5.3 Visita 3

Nesta visita, a vitamina D foi suspensa, se todos os procedimentos pré-tratamento foram realizados. Assim, os dados coletados desta visita foram considerados pós-tratamento.

Nesta etapa do estudo foram realizados todos os procedimentos semelhantes aos da visita de triagem. Os participantes informaram se houve alguma mudança na terapêutica de base para DM1, se alguma medicação além da insulino terapia foi usada, e se ocorreram eventos novos. Foi novamente realizado exame clínico completo com as medidas de sinais vitais, pressão arterial, frequência cardíaca, mensurados peso, altura, circunferência do quadril e circunferência da cintura. Além da avaliação laboratorial com a coleta dos exames pós-tratamento. Todos os exames coletados na visita 1 foram coletados na visita 3, para comparação dos resultados.

Esta visita aconteceu em período mínimo de 12 semanas após o início do tratamento, com uma janela de 14 a 21 dias.

Enquanto o participante não realizou todos os procedimentos da visita 3, este manteve o uso da vitamina D. Caso o paciente tenha realizado todos os procedimentos pós-tratamento a vitamina foi suspensa.

3.1.5.4 Visita 4 (Encerramento)

Após a confirmação da realização de todos os procedimentos da visita 3, o paciente retornou para a visita 4, quando ocorreu a suspensão da vitamina D e o estudo se encerrou para o paciente.

Adiante, encontra-se representado o cronograma das atividades desenvolvidas em cada fase do estudo (para mais detalhes, vide apêndices D, E, F e G, respectivamente).

3.1.5.5 Avaliação laboratorial

Os participantes foram informados previamente da necessidade do jejum de 12 horas para coleta de sangue por punção venosa, que foi realizada no próprio local das visitas por

um profissional devidamente habilitado. Todas as análises foram feitas em laboratório especializado para as análises bioquímicas propostas.

Após jejum de 12 horas, foram coletados 20 mL de sangue total para análise de: hemoglobina glicada, 25(OH)D, glicemia plasmática de jejum, magnésio, fósforo, cálcio total, ureia, creatinina, colesterol total e frações (LDL, VLDL, HDL, não-HDL), triglicerídeos, cálcio iônico, sódio, potássio, cloreto, aspartato aminotransferase (AST ou TGO), alanina aminotransferase (ALT ou TGP), proteína c reativa e hemograma. Também foi coletado amostra de urina.

O método utilizado para a determinação da HbA1c e da 25(OH)D foi o HPLC, entretanto a 25(OH)D também foi avaliada por imunoenensaio competitivo utilizando o Iodo 125 como marcador. Os critérios usados para determinar o status de vitamina D foram: suficiência: 30 a 100 ng/mL; insuficiência: 21 a 29 ng/mL e deficiência: < 20 ng/mL (HOLICK, 2011). Para análise de glicemia plasmática de jejum, magnésio, fósforo, cálcio total, ureia, albumina, colesterol total e frações (LDL, VLDL, HDL, não-HDL) e triglicerídeos foi utilizado o método Colorimétrico/automatizado. Pelo método Eletrodo seletivo foram analisados o cálcio iônico, sódio, potássio e cloreto. O método UV otimizado-enzimático/automático analisou o aspartato aminotransferase (AST ou TGO), e alanina aminotransferase (ALT ou TGP). Pelo método de quimioiluminescência foram analisados: hormônio estimulante da tireóide (TSH) e tiroxina livre (T4L). O método analisador automático CELL-DYN 3700 foi o utilizado para analisar o hemograma. A proteína C reativa-ultrassensível foi analisada por turbidimetria do ARCHITECT, e a creatinina pelo método cinético/automatizado. A microalbuminúria foi realizada pelo método imunoturbidimetria. A taxa de filtração glomerular foi calculada pela fórmula CKD-EPI.

Este painel de laboratório foi coletado antes de iniciar a vitamina D e após 12 semanas de tratamento com o calciferol.

Adicionalmente, 30 mL de sangue total e 30 mL de urina foram coletados para armazenamento em biorrepositório para futuras avaliações. As amostras coletadas para biorrepositório foram congeladas em um freezer a -86° centígrados (Indrel Ultra freezer-IULT 2005-D- Brasil).

Na situação em que foi necessário algum reteste de exame de laboratório, ou em caso de alerta de laboratório que na opinião do pesquisador necessitasse de reavaliação clínica, os pacientes foram solicitados a comparecer ao centro da pesquisa.

3.1.6 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

ATIVIDADE	VISITA 1 (TRIAGEM)	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4 (FINAL)
TCLE	X			
Critérios de Inclusão e exclusão	X	X		
Anamnese detalhada	X			
Exame físico completo	X			
Medidas antropométricas	X	X	X	
Sinais vitais	X	X	X	
Coleta de exames	X		X	
Resultado de exames		X		
Início da administração de colecálciferol		X		
Final da administração de colecálciferol				X

3.1.7 BIORREPOSITÓRIO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e obtenção do TCLE, o soro dos pacientes incluídos no estudo foi armazenado em um freezer a temperatura -80°C localizado no Centro de Pesquisa em Endocrinologia do HUIBB/UFPA, cujo responsável é o Prof. Dr. João Soares Felício, orientador deste estudo. As amostras serão armazenadas por um período de 10 anos, com a finalidade de utilizá-las caso surjam novos marcadores relacionados ao DM1. Nenhuma pesquisa futura que envolva o biorrepositório será realizada sem prévia submissão e aceite do CEP dessa instituição, conforme resolução CNS N° 441 de 12 de maio de 2011.

3.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram organizados e analisados pelo programa disponível comercialmente, SigmaStat 3.5 (Jandel Scientific Corporation, Chicago, Illinois) e Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22).

Para comparação das variáveis que não apresentem distribuição normal, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar diferenças entre dois grupos. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar os mesmos grupos antes e após o período de acompanhamento. Para todas as variáveis com distribuição normal, o teste t Student não pareado foi utilizado para comparação entre dois grupos, e o teste t Student pareado foi realizado para comparar os mesmos grupos antes e depois. Para a análise de correlação, coeficientes de correlação (Pearson ou Spearman) foram calculados. Modelos de regressão múltipla, e/ou linear foram montados para avaliar a influência dos níveis de 25(OH)D como variáveis independentes sobre a variabilidade glicêmica e controle glicêmico.

Os dados com distribuição normal foram apresentados como valores de média e desvio padrão, e as diferenças entre mais de dois grupos com variáveis numéricas de distribuição normal, foram avaliados com teste de análise de variância (ANOVA). Valores de p menor que ($p < 0,05$) foram considerados significativos.

4 RESULTADOS

Cinquenta e dois participantes com DM1 foram incluídos no estudo, com idade de 28 ± 11 anos. As características clínicas e laboratoriais antes e após a suplementação de vitamina D são apresentadas nas tabelas 3 e 4.

Características	N= 52
Idade (anos)	28 ± 11
Sexo (F/M)	26/26
Tempo de DM1 (anos)	12 ± 8
Dislipidemia (com/sem)	11/41 (21%)
HAS (com/sem)	8/44 (18%)
Nefropatia prévia (com/sem)	16/36 (44%)
Retinopatia (com/sem)	9/43 (17%)
Neuropatia periférica (com/sem)	15/37 (29%)
Tabagismo (com/sem)	9/43 (17%)
Etilismo (com/sem)	20/32 (38%)
IECA/BRA pré-tto (com/sem)	16/36 (31%)

Tabela 3- Características clínicas dos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 no início do estudo. DM1 = Diabetes Mellitus tipo 1. HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica. IECA = Inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA = Bloqueador de receptor de angiotensina. F = feminino. M = masculino.

Parâmetro (N = 52)	Pré vit. D	Pós vit. D	P
IMC (kg/m²)	24 ± 4	24 ± 5	NS
HbA1c (%)	9,3 ± 2,3	9,5 ± 2,4	NS
Insulina basal (UI)	38 ± 18	36,4 ± 17	NS
Insulina prandial (UI)	25 ± 12	25 ± 12	NS
Insulina total (UI)	63 ± 26	62 ± 24	NS
25(OH)VD (ng/mL)	27 ± 9	50 ± 22	<0.001
Glicemia de jejum (mg/dL)	170 ± 90	173 ± 93	NS
PCR ultrasensível (mg/L)	0,4 ± 0,6	0,3 ± 0,5	NS
Colesterol total (mg/dL)	170 ± 34	171 ± 42	NS
HDL colesterol (mg/dL)	46 ± 12	44 ± 11	NS
LDL colesterol (mg/dL)	100 ± 28	101 ± 28	NS
Triglicédeos (mg/dL)	100 ± 46	103 ± 69	NS
Não-HDL colesterol (mg/dL)	122 ± 33	122 ± 41	NS
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	NS
TFG (ml/min/1.73m²)	115 ± 26	113 ± 26	NS

Tabela 4 – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com DM1 antes e depois da suplementação de vitamina D.

NS = Não significativo. IMC = Índice de Massa Corpórea. HbA1c = Hemoglobina Glicada. PCR = Proteína c reativa. TFG = Taxa de filtração glomerular.

Durante o estudo, não ocorreram eventos adversos sérios e nem quadro clínico ou laboratorial de hipercalcemia ou toxicidade pela vitamina D. Ocasionalmente, as doses das insulinas dos participantes foram alteradas por eles próprios ou por seus médicos-assistentes.

Quando analisamos o total de pacientes (N= 52), não houve melhora do controle glicêmico avaliado pela HbA1c, Tabela 4.

Para melhor avaliar os efeitos da VD sobre a HbA1C, realizamos uma análise pós – *hoc*. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a variação da HbA1c: Grupo 1: redução $\geq 0,5\%$ na HbA1c (N= 13); Grupo 2: sem variação na HbA1c (N= 19); Grupo 3: aumento $\geq 0,5\%$ na HbA1c (N=20) (Tabelas 5 e 6 e Figuras 2 e 3).

Características	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	↓HbA1c N = 13	HbA1c sem alteração N = 19	↑HbA1c N = 20	
Idade (anos)	29 ± 13	28 ± 11	27 ± 9	NS
Sexo (F/M)	8/5	10/9	8/12	NS
Tempo de DM1 (anos)	10 ± 8	13.4 ± 8	12 ± 7	NS
Dislipidemia (com/sem)	3/10	4/15	4/16	NS
HAS (com/sem)	2/11	4/15	2/18	NS
História de nefropatia (com/sem)	3/10	4/15	9/11	NS
História de retinopatia (com/sem)	2/11	4/15	3/17	NS
Neuropatia periférica (com/sem)	3/10	6/13	6/14	NS
Tabagismo (com/sem)	2/11	4/15	3/17	NS
Etilismo (com/sem)	5/8	6/13	9/11	NS
IECA/BRA (com/sem)	3/10	5/14	8/12	NS

Tabela 5 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM1 no início do estudo divididos segundo variação de HbA1c (%).

DM1 = Diabetes Mellitus tipo 1. HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica. IECA = Inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA = Bloqueador de receptor de angiotensina. F = feminino. M = masculino.

Não houve variação significativa nos valores de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e colesterol não-HDL em nenhum dos grupos (Tabela 6).

Parâmetro	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		p
	↓HbA1c		HbA1c sem alteração		↑HbA1c		
	N = 13		N = 19		N = 20		
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	
IMC (kg/m ²)	24 ± 5	23 ± 4	23 ± 5	24 ± 5,2	25 ± 4	25 ± 4	<0,05†
Ins. basal (UI)	40 ± 15	39 ± 16	39 ± 21	38 ± 20	36 ± 16	33 ± 15	NS
Ins. prand (UI)	25 ± 12	24 ± 10	25 ± 14	25 ± 15	24 ± 10	26 ± 12	NS
Ins. total (UI)	63 ± 21	60 ± 17	65 ± 32	65 ± 30	62 ± 24	60 ± 23	NS
VD (ng/mL)	25 ± 9	42 ± 15	28 ± 8	57 ± 25	27 ± 10	50 ± 21	<0,05*†‡
GJ (mg/dL)	165 ± 88	196 ± 52	159 ± 90	149 ± 72	182 ± 97	191 ± 97	NS
PCRU (mg/dL)	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,6	0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,5 ± 0,8	0,3 ± 0,5	NS
Cr (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,85 ± 0,3	0,87 ± 0,3	NS

Tabela 6 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM1 divididos segundo variação de HbA1c (%).

HbA1c = Hemoglobina glicada. ↓ = redução. ↑ = aumento. GJ = Glicemia de jejum. IMC = Índice de massa corporal. VD = 25(OH)Vitamina D. Ins. Prand = insulina prandial. Cr = creatinina.

* = Comparação antes vs depois no grupo 1 p<0,05

† = Comparação antes vs depois no grupo 2 p<0,05

‡ = Comparação antes vs depois no grupo 3 p<0,05

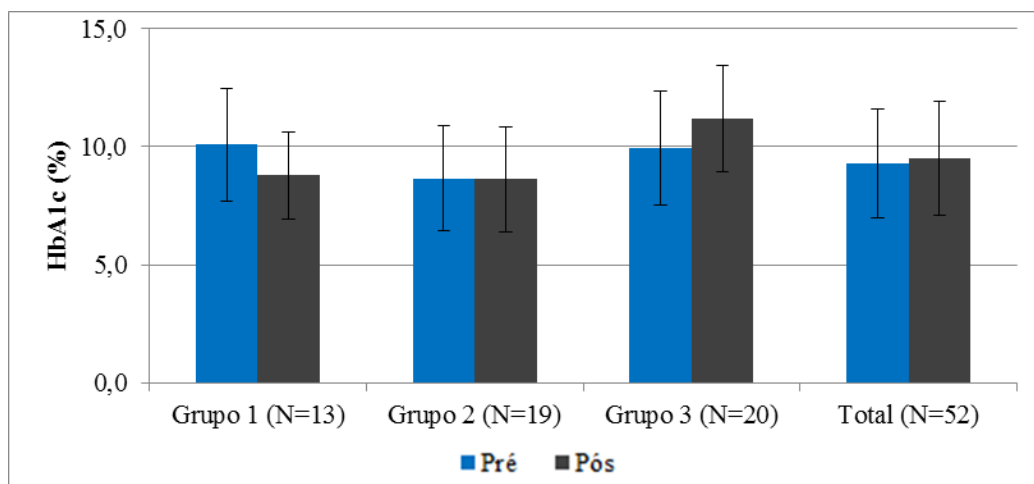


Figura 2 – Hemoglobina glicada antes e depois da suplementação com vitamina D.
HbA1c = Hemoglobina glicada.

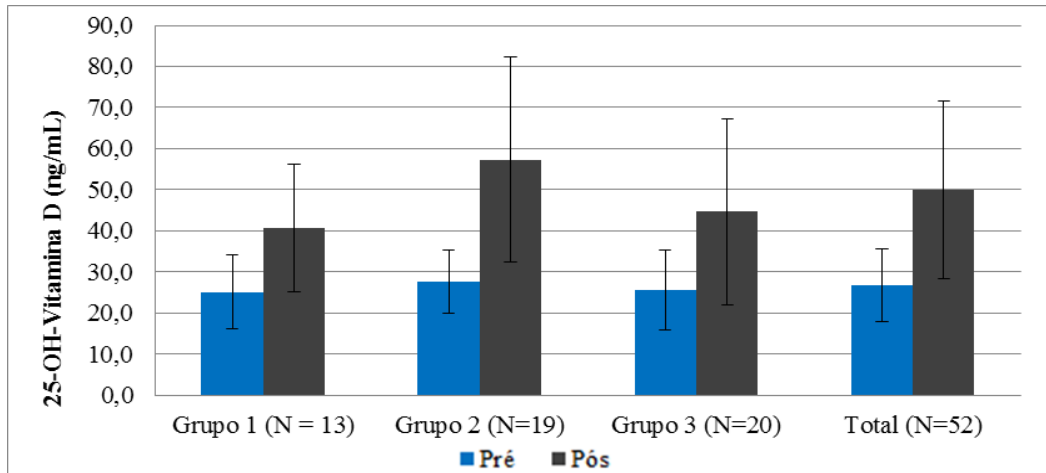


Figura 3 – Vitamina D por grupos antes e depois da suplementação com vitamina D.

Adicionalmente, não houve variação nas doses das insulinas basal, prandial e total após os três meses da suplementação com vitamina D, como ilustra a figura 4.

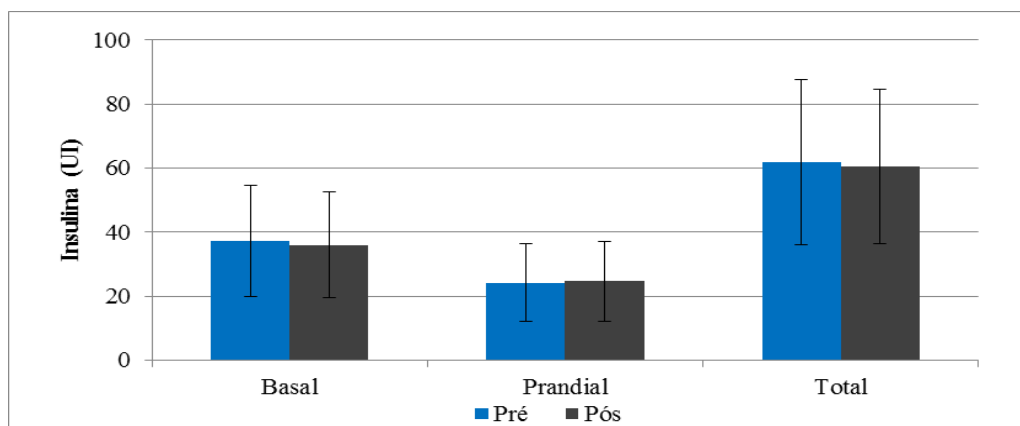


Figura 4 – Insulina basal, prandial e total antes e depois da suplementação com Vitamina D.

Os subgrupos de acordo com os status de VD antes e após a suplementação, segundo a *Endocrine society*, estão mostrados na tabela 7. Todos os pacientes apresentaram níveis de suficiência de VD (≥ 30 ng/mL) ao final do estudo.

Classe	Grupo 1 N = 13		Grupo 2 N = 19		Grupo 3 N = 20	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
Deficiência	3	0	3	0	6	0
Insuficiência	6	0	7	0	7	0
Suficiência	4	13	9	19	7	20

Tabela 7 – Classe de vitamina D antes e depois da suplementação de 25(OH)Vitamina D dos pacientes com DM1 divididos segundo variação de HbA1c (%).

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo sugere que a suplementação de vitamina D, em altas doses, nos indivíduos portadores de DM1 não está associada à melhora do controle glicêmico avaliado pela HbA1c.

São raros na literatura estudos avaliando o efeito da reposição de vitamina D sobre o controle glicêmico em pacientes com DM1 (PITOCCO et al., 2006; ALJABRI; BOKHARI; KHAN 2010; BIZZARRI et al., 2010; MOHAMMADIAN et al., 2015). Mohammadian et al. (2015) avaliando o efeito da suplementação de vitamina D em 50 pacientes pediátricos com DM1 e deficiência dessa vitamina, encontraram uma melhora no controle glicêmico. Todavia, a hemoglobina glicada não foi avaliada pelo método de HPLC, o qual é padrão-ouro internacional, sendo praticamente uma exigência na realização desse tipo de estudo. Além disso, os autores não descreveram o que ocorreu com as doses de insulina pré e pós-tratamento, como a insulina é um fator determinante no controle da glicemia, o resultado não permite nenhuma conclusão. Adicionalmente, Aljabri, Bokhari e Khan (2010) observaram em seu estudo uma melhora no controle glicêmico em pacientes com DM1 após suplementação de vitamina D. Entretanto, os autores avaliaram 88 pacientes e novamente não reportam o comportamento da dose de insulina, o que inviabiliza completamente uma análise confiável dos dados. Em contrapartida, Bizzarri et al. (2010) realizaram um estudo semelhante com 34 pacientes, não evidenciando um efeito benéfico na HbA1c. Adicionalmente, Pitocco et al. (2006), ao realizarem um estudo controlado com suplementação de vitamina D em 70 pacientes com quatro semanas de diagnóstico de DM1, mostraram não haver melhora no peptídeo-C e hemoglobina glicada. Nossos resultados reforçam os achados de Pitocco e Bizzarri, sugerindo não haver efeito da VD sobre o controle glicêmico.

A vitamina D parece afetar a homeostase glicídica pelo efeito direto nas células beta pancreáticas e um efeito indireto através da regulação do cálcio, considerando que a secreção de insulina é cálcio-dependente. As evidências sugerem que a influência da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na homeostase glicídica seja mediada por ações diretas nas células beta pancreáticas, as quais expressam a enzima 1α hidroxilase (CYP27B1) e VDRs. Os prováveis mecanismos implicados no controle e síntese de secreção de insulina envolveriam a modulação do influxo e da reserva de Ca^{2+} no citossol, por mecanismos rápidos não genômicos no VDR na membrana das células beta pancreáticas, facilitando a clivagem da proinsulina em insulina

pelas endopeptidases cálcio-dependentes e estimulando a exocitose dos grânulos de insulina (STOLZT, 2006; ZIEROLD; MINGS; DELUCA, 2003). Os pacientes do nosso estudo, todos com mais de um ano de diagnóstico, supostamente não exibiriam secreção residual de insulina. Partindo deste pressuposto, e admitindo-se a hipótese de ação da VD na exocitose insulínica, pode-se sugerir que pacientes com DM1 recém-diagnosticados seriam o grupo ideal para se testar a suplementação de VD. Entretanto, como citado anteriormente, Pitocco et al. (2006), já avaliou a suplementação de VD nestes pacientes sem nenhum resultado.

Outra hipótese biomolecular sugere que a VD pode ter ação no controle glicêmico por atuação na resistência à insulina, através de estímulo direto na expressão do receptor insulínico (MAESTRO et al., 2000). Trabalhos realizados em ratos portadores de diabetes induzida por estreptozotocina demonstraram que o tratamento com calcitriol aumenta a expressão de receptores de insulina (IR, *insulin receptors*) e transportadores de glicose (CALLE; MAESTRO; GARCIA-ARENCIBIA, 2008; KUMAR et al., 2011). Do mesmo modo, evidências oriundas de estudo realizado por Chiu et al. (2004) com seguimento de 126 indivíduos saudáveis avaliados quanto a sensibilidade à insulina e função de células beta usando o *clamp* hiperglicêmico, mostraram associação de baixos níveis de calcitriol com resistência insulínica e disfunção destas células. Uma vez instalado o quadro clínico que leva ao diagnóstico de DM1, a destruição das células beta pancreáticas já vem acontecendo há anos, e possivelmente esta vitamina não tem ação preponderante na insulite. Porém, devido à terapia prolongada com insulina e/ou a presença de obesidade, um quadro de resistência insulínica pode vir a se sobrepor nestes pacientes, e sobre ela, a VD pode agir (WALDRONLYNCH; HEROLD 2011; TSAI et al., 2006). Nosso estudo incluiu indivíduos em sua maioria magros, jovens e que recebiam orientação sobre atividade física. Desse modo, podemos inferir que o componente de resistência insulínica não era tão importante na patogênese do diabetes destes pacientes desde o início do estudo, e talvez por isso não se tenha observado diminuição na necessidade diária de insulina, que figura como a expressão clínica da redução da resistência a este hormônio.

Nossa análise pós-hoc evidenciou a existência de um subgrupo no qual houve queda da hemoglobina glicada. Ao compararmos com os outros subgrupos, no qual esta se elevou ou não variou, não encontramos diferenças entre as doses de insulina, IMC, PCRus, e níveis de VD, variáveis que poderiam ter determinado este achado. Isto levanta uma questão adicional, sobre um possível fator que pudesse explicar esta questão. Desse modo, estudos dirigidos para elucidação dos efeitos da suplementação de VD avaliaram os polimorfismos no receptor VDR. Chiu, Chuang e Yoong (2001) estudaram o polimorfismo no receptor da

vitamina D no códon de iniciação da tradução como um fator de risco para resistência à insulina em 49 indivíduos normais. A tolerância à glicose foi verificada com um teste padrão com 75 gramas de glicose oral, a função das células beta e a sensibilidade à insulina pelo HOMA- de células beta e HOMA-IR, respectivamente. Os genótipos foram determinados por PCR-RFLP, que envolve a combinação de amplificação por PCR (reação em cadeia mediada por polimerase), e digestão de endonucleases de restrição (RFLP, do inglês *Restriction Fragment Length Polymorphism*). Foi reportado que o polimorfismo Fok I, no *locus* do gene VDR é associado com sensibilidade à insulina, mas não tem influência sobre a função das células beta. Amostras dos pacientes deste estudo, que foram armazenadas em biorrepositório, podem ser futuramente analisadas em busca de possíveis particularidades genéticas no grupo que mostrou resposta à VD, que justifiquem esta melhora no controle glicêmico. De fato, isto está de acordo com a conclusão de Grammatiki et al. (2018) em recente revisão sobre VD e diabetes. Ele considerou que rastreio e suplementação de VD em pacientes com DM1, devem ser dirigidos para pacientes específicos, os quais poderiam ter um provável benefício desta intervenção (GRAMMATIKI; KARRAS; KOTSA, 2018). Estudos genéticos de biomarcadores são necessários para identificar estes casos.

A aplicabilidade clínica de nosso estudo seria fornecer a utilização da vitamina D como uma nova opção de terapia coadjuvante para melhorar o controle glicêmico nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

As principais limitações de nosso estudo incluem a ausência de um grupo controle com placebo e a dificuldade de observar o efeito da VD sobre o controle glicêmico em pacientes com DM1 tendo em vista que mudanças de doses de insulina são rotineiramente realizadas entre médicos assistentes e pelo próprio paciente, capazes de interferir no controle glicêmico, e eventualmente não ser captadas pelos investigadores do estudo. Desse modo, seria factível realizar este tipo de estudo com maior confiabilidade utilizando pacientes com DM2. Em relação a este fato, Al-Shahwan et al. (2015), estudando quarenta e cinco pacientes com DM2, virgens de tratamento, receberam vitamina D por 12 meses. Como resultado da suplementação de vitamina D houve melhora de vários parâmetros cardiometabólicos, incluindo pressão arterial sistólica e resistência à insulina pelo *Homeostasis Model Assesment* (HOMA-IR).

Assim, nossos dados sugerem que não haja efeito benéfico adicional da VD na otimização do controle glicêmico em pacientes com DM1. Entretanto, considerando que houve diminuição da hemoglobina glicada em um grupo específico de pacientes que não difere clinicamente dos demais, estudos adicionais investigando mecanismos celulares e

moleculares da VD no controle glicêmico são necessários, a fim de elucidar eventuais particularidades genéticas destes indivíduos.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo não mostrou redução dos níveis de hemoglobina glicada após suplementação de VD em pacientes com DM1. Desta maneira, nossos dados não dão suporte para o uso desta substância com o intuito de beneficiar o controle glicêmico destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADA. Standards of medical care in diabetes--2010. **Diabetes care**, v. 33, n.1, p. S11-61, jan. 2010.
- ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes care**, v. 36, n.1, p. S67-74, 2013.
- ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 37, n.1, p. S14–S80, 2014.
- ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. 1, p. 1–94, 2015.
- ADA. Glycemic Targets. **Diabetes care**, v. 39, n.1, p. S39-46, 2016.
- ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, n.1, p.S1-S131, 2017.
- AL SAWAH, S. et al. 25-Hydroxyvitamin D and glycemic control: A cross-sectional study of children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 115, p. 54–59, may. 2016.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, v. 15, n. 7, p. 539–553, 1998.
- ALJABRI, K. S.; BOKHARI, S. A.; KHAN, M. J. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. **Annals of Saudi Medicine**, v. 30, n. 6, p. 454-8, 2010.
- BAEKE, F. et al. Vitamin D: modulator of the immune system. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 10, n. 4, p. 482–496, ago. 2010.
- BANDEIRA, F.; BANDEIRA, C.; FREESE, E. Occult vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women in Recife, Brazil. **Journal of Bone and Mineral Research**. 18(2):S407-9. 2003.
- BLAND, R. et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 89–90, n. 1–5, p. 121–125, may. 2004.
- BLOMBERG JENSEN, M. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. **Human Reproduction**, v. 25, n. 5, p. 1303–1311, may. 2010.
- BOLAND, R. L. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. **Molecular and Cellular Endocrinology**. 2011. 347(1-2):11-6.
- BORISSOVA, A. M. et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. **International journal of clinical practice**, v. 57, n. 4, p. 258–61, may. 2003.

- BOUILLON, R. et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 6, p. 726–776, oct. 2008.
- BREKKE, H. K.; LUDVIGSSON, J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. **Pediatric Diabetes**, v. 8, n. 1, p. 11–14, feb. 2007.
- BUNN, H. F. et al. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. **The Journal of clinical investigation**, v. 57, n. 6, p. 1652–9, jun. 1976.
- CADE, C.; NORMAN, A. W. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. **Endocrinology**. 1986. 119(1):84-90.
- CALLE, C.; MAESTRO, B.; GARCIA-ARENCIBIA, M. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC Molecular Biology**. 2008. 9(1):65.
- CAMARGO, J. L.; GROSS, J. L. Glico-hemoglobina (HbA1c): aspectos clínicos e analíticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 4, p. 451–463, ago. 2004.
- CHAKHTOURA, M.; AZAR, S. T. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. **International Journal of Endocrinology**. 2013. ID148673.
- CHANG, E.; DONKIN, S. S; TEEGRADEN, D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. **Molecular and Cellular Endocrinology**. 2009. 307(1-2):77-82.
- CHIU, K. C.; CHUANG, L. M.; YOON, C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. **BMC Medical Genetics**. 2001. 2:2.
- CHIU, K. C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 5, p. 820–5, may. 2004.
- CONSENSUS COMMITTEE. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the Inte. **Diabetes Care**, v. 30, n. 9, p. 2399–2400, set. 2007.
- DE BOER, I. H. et al. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4780–8, dec. 2012.
- DECODE STUDY GROUP. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. **Lancet (London, England)**, v. 354, n. 9179, p. 617–21, ago. 1999.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. **The New England journal of medicine**, v. 342, n. 6, p. 381, 2000.

DIAZ-VALENCIA, P. A.; BOUGNÈRES, P.; VALLERON, A.-J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 15, p. 255, 2015.

EL-KHOURY, J. M.; REINEKS, E. Z.; WANG, S. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues. **Clinical Biochemistry**, v. 44, n. 1, p. 66–76, jan. 2011.

FELÍCIO, J. F. Vitamin D on early stages of Diabetic Kidney Disease: a cross-sectional study in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, n.149, 2016.

FERREIRA, S. R. et al. Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. **Diabetes care**, v. 16, n. 5, p. 701–4, may. 1993.

FOROUHI, N. G. et al. Baseline Serum 25-Hydroxy Vitamin D Is Predictive of Future Glycemic Status and Insulin Resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. **Diabetes**, v. 57, n. 10, p. 2619–2625, oct. 2008.

GARBER, Alan J. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2017 executive summary. **Endocrine Practice**, v. 23, n. 2, p. 207-238, 2017.

GARLAND, C. F. et al. The role of vitamin D in cancer prevention. **American journal of public health**, v. 96, n. 2, p. 252–61, feb. 2006.

GERSTEIN, H. C. Diabetes: Dysglycaemia as a cause of cardiovascular outcomes. **Nature Reviews Endocrinology**, jul. 2015.

GIARDINE, B. et al. Updates of the HbVar database of human hemoglobina variants and thalassemia mutations. **Nucleic Acids Res.**v.42, p. D1063-9, 2014.

GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA – A1c GIPHG. **A importância da hemoglobina glicada (A1c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com Diabetes Mellitus**, p. 31, 2014.

GOLDSTEIN, D. E. et al. Tests of glycemia in diabetes. **Diabetes care**, v. 27, n. 7, p. 1761–73, jul. 2004.

GRAMMATIKI, M.; KARRAS, S.; KOTSA, K. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review. **Hormones**, p. 1-12, 2018.

GRANT, W. B. Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 92, n. 1, p. 65–79, set. 2006.

- GREGORI, S. et al. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. **Diabetes**, v. 51, n. 5, p. 1367–74, may. 2002.
- GRIZ, L. H. M. et al. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 58, n. 1, p. 1–8, feb. 2014.
- GUILFOYLE, S. M.; CRIMMINS, N. A.; HOOD, K. K. Blood glucose monitoring and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: meter downloads versus self-report. **Pediatric Diabetes**, v. 12, n. 6, p. no-no, jan. 2011.
- GYSEMANS, C. A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Modulates Expression of Chemokines and Cytokines in Pancreatic Islets: Implications for Prevention of Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. **Endocrinology**, v. 146, n. 4, p. 1956–1964, apr. 2005.
- HEWISON, M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 365–379, jun. 2010.
- HOLICK, M. F. et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. **Science (New York, N.Y.)**, v. 210, n. 4466, p. 203–5, oct. 1980.
- HOLICK, M. F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 81, n. 3, p. 353–373, mar. 2006.
- HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266–281, jul. 2007.
- HOLICK, M. F. **Vitamin D: A D-Lightful health perspective**. Nutrition Reviews. **Anais**. oct. 2008
- HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, jul. 2011.
- HYPONEN, E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **The Lancet**, v. 358, n. 9292, p. 1500–1503, nov. 2001.
- HYPONEN, E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 12, n. 9, p. 737–743, feb. 2010.
- IDF, Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. **Diabetes research and clinical practice**, v. 109, n. 3, p. 461, 2015.
- IDF CLINICAL GUIDELINES TASK FORCE. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. **Diabetic medicine**, v. 23, n. 6, p. 579-593, 2006.
- JAMES, W. P. T. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. **Nutrition Reviews**, v. 66, n. 10 Suppl 2, p. S213–S217, set. 2008.

- JANNER, M. et al. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. **Swiss Medical Weekly**, v. 140, p. w13091, set. 2010.
- JOSLIN, E. P.; KAHN, C. R. **Joslin's diabetes mellitus**. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- KALRA, S.; GUPTA, Y. Ambulatory glucose profile: Flash glucose monitoring. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 65, n. 12, p. 1360-1362, 2015.
- KAUR, H. et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Retinopathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 6, p. 1400–1402, jun. 2011.
- KILPATRICK, E. S. Arguments for and against the Role of Glucose Variability in the Development of Diabetes Complications. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 3, n. 4, p. 649–655, jul. 2009.
- KOSITSAWAT, J. et al. Association of A1C Levels With Vitamin D Status in U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes Care**, v. 33, n. 6, p. 1236–1238, jun. 2010.
- KRONE C. A.; ELY J. T. Ascorbic acid, glycation, glycohemoglobin and aging. **Med Hypotheses**, v. 62, n.2. p. 275-9, 2004.
- KUMAR, P. T.; et al. Vitamin D3 restores altered cholinergic and insulin receptor expression in the cerebral cortex and muscarinic M3 receptor expression in pancreatic islets of streptozotocin induced diabetic rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**. 2011. 22(5):418-25.
- LAMICHHANE, A. P. et al. Longitudinal associations of nutritional factors with glycated hemoglobin in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Nutrition Ancillary Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 6, p. 1278–1285, jun. 2015.
- LITTORIN, B. et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). **Diabetologia**, v. 49, n. 12, p. 2847–2852, nov. 2006.
- MAEDA, S. S. [UNIFESP]. Análise dos fatores determinantes para as concentrações de 25 hidroxivitamina D em diferentes populações da cidade de São Paulo: **The São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES)**. ago. 2010.
- MATHIEU, C.; BADENHOOP, K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 16, n. 6, p. 261–266, ago. 2005.
- MAESTRO, B.; et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. **Endocrinology Journal**. 2000. 47(4):383-91.

MCKENNA, N. J.; O'MALLEY, B. W. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. **Cell**, v. 108, n. 4, p. 465–74, feb. 2002.

MICHAEL, W. et al. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes. **Jama**, v. 290, n. 16, p. 2159–67, 2003.

MITRI, J.; MURARU, M. D.; PITTAS, A. G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 9, p. 1005–1015, set. 2011.

MOHAMMADIAN, S. et al. Effect of Vitamin D3 Supplement in Glycemic Control of Pediatrics with Type 1 Diabetes Mellitus and Vitamin D Deficiency. **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, v. 9, n. 3, p. SC05-7, mar. 2015.

MOHR, S. B. et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. **Diabetologia**, v. 51, n. 8, p. 1391–1398, ago. 2008.

MUNGER, K. L. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. **JAMA**, v. 296, n. 23, p. 2832, dez. 2006.

NAGPAL, S.; NA, S.; RATHNACHALAM, R. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. **Endocrine Reviews**, v. 26, n. 5, p. 662–687, ago. 2005.

NAIK, R. G.; PALMER, J. P. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 4, n. 3, p. 233-241, 2003.

NATHAN, D. M. et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. **Diabetes Care**, v. 31, n. 8, p. 1473–1478, ago. 2008.

NATHAN, D. M.; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP, FOR THE D. R. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. **Diabetes care**, v. 37, n. 1, p. 9–16, 2014.

NORMAN, A. W. et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. **Science (New York, N.Y.)**, v. 209, n. 4458, p. 823–5, ago. 1980.

ORDOOEI, M. et al. Effect of vitamin d on hba1c levels of children and adolescents with diabetes mellitus type 1. **Minerva pediatrica**, nov. 2014.

ORWOLL, E.; RIDDLE, M.; PRINCE, M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **The American journal of clinical nutrition**, v. 59, n. 5, p. 1083–7, may. 1994.

PETERS, B. S. E. et al. The influence of breakfast and dairy products on dietary calcium and vitamin D intake in postpubertal adolescents and young adults. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 25, n. 1, p. 69–74, feb. 2012.

PETERSON, K. P. et al. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. **Clinical chemistry**, v. 44, n. 9, p. 1951–8, set. 1998.

PITTAS, A. G. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. **Diabetes care**, v. 29, n. 3, p. 650–6, mar. 2006.

PREMAOR, M. O. et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. **Journal of endocrinological investigation**, v. 31, n. 11, p. 991–5, nov. 2008.

PROVVEDINI, D. M.; MANOLAGAS, S. C. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 receptor distribution and effects in subpopulations of normal human T lymphocytes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 68, n. 4, p. 774–779, abr. 1989.

REWERS, M. et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 10, p. 71–81, set. 2009.

SCHWALFENBERG, G. Vitamin D and diabetes: improvement of glycemic control with vitamin D3 repletion. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, v. 54, n. 6, p. 864–6, jun. 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes 2015-2016**. AC Farmacêutica: Rio de Janeiro, 348p., 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes 2017-2018**. CLANAD Editora Científica: São Paulo, 383p., 2017.

SOWERS, J. R. Insulin resistance and hypertension. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**. 2004. 286(5):H1597-602.

SILVA, B. C. C. et al. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 482–488, abr. 2008.

SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 166-180, mar. 2008.

STOLZT, V. D. **Inhibitors of vitamin D hydroxylases: mechanistic tools and therapeutic aspects. New topics in vitamin D research**. [s.l.] Nova Science Publishers, 2006.

TAKIISHI, T. et al. Vitamin D and Diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 419–446, jun. 2010.

TAKIISHI, T. et al. Dietary Supplementation With High Doses of Regular Vitamin D3 Safely Reduces Diabetes Incidence in NOD Mice When Given Early and Long Term. **Diabetes**, v. 63, n. 6, p. 2026–2036, jun. 2014.

TANAKA, Y.; et al. Effect of vitamin D₃ on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. **Acta Endocrinologica (Copenhagen)**. 1984. 105(4):528-33.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **The New England journal of medicine**, v. 329, n. 14, p. 977–86, 1993.

THNC, O. et al. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 24, n. 11–12, p. 1037–41, 2011.

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. UKPDS. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes. **Lancet**, v. 352, n. 9131, p. 837–853, 1998.

VAN BELLE, T. L.; GYSEMANS, C.; MATHIEU, C. Vitamin D and diabetes: the odd couple. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 24, n. 11, p. 561–568, nov. 2013.

VAN SCHOOR, N. M.; LIPS, P. Worldwide vitamin D status. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 4, p. 671–680, ago. 2011.

VOGESER, M. **Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography-tandem mass spectrometry**. [s.l: s.n.].

VON HERRATH, M. G. Pathogenesis of type 1 diabetes: a viewpoint. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 552, p. 317–21, 2004.

WANG, T. J. et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 117, n. 4, p. 503–511, jan. 2008.

WILLHEIM, M. et al. Regulatory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 10, p. 3739–3744, oct. 1999.

WÖHRLE, S. et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 10, p. 67–144, oct. 2011.

ZEMEL, M. B. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. **Molecular and Cellular Biochemistry**. 1998. 188(1-2):129-36.

_____. Calcium modulation of hypertension and obesity: mechanisms and implications. **Journal of the American College of Nutrition**. Discussion 440. 2001. 20(5):440S-442S.

ZHOU, Q. G. et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 24, n. 6, p.459-464, 2008.

ZIEGLER, A. G. et al. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. **Diabetes**, v. 48, n. 3, p. 460–8, mar. 1999.

ZIEROLD, C.; MINGS, J. A.; DELUCA, H. F. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 88, n. 2, p. 234–237, 1 feb. 2003.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Título: Influência da suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com Diabetes tipo 1.

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico. É importante que você leia esse termo de consentimento cuidadosamente e leve o tempo que precisar para esclarecer suas dúvidas com a equipe do estudo.

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

O Diabetes *Mellitus* tipo 1 é a doença endócrina mais comum em indivíduos jovens em países desenvolvidos e em desenvolvimento, representando cerca de 10% de todos os casos de diabetes. Alguns estudos demonstram melhora nos níveis de hemoglobina glicada em pacientes diabéticos tratados da deficiência de vitamina D, contudo existem poucos estudos sobre a influência da suplementação de vitamina D no controle glicêmico de diabéticos não deficientes. A proposta deste projeto é avaliar o impacto da suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica de pacientes diabéticos tipo 1, demonstrando se existem benefícios nos níveis de hemoglobina glicada e na sensibilidade insulínica.

POR QUE FUI ESCOLHIDO? QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

Você foi escolhido por ter diagnóstico de Diabetes *Mellitus* tipo 1 e idade superior a 18 anos, além de fazer uso de insulina glargina ou detemir e/ou insulina regular e/ou ultrarápida em dose estável. O estudo será conduzido em 30 pessoas de ambos os sexos.

EU SOU OBRIGADO (A) PARTICIPAR?

Sua participação é voluntária e você tem o direito de se retirar deste estudo a qualquer momento.

Iniciais do (a) Paciente: _____

QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

Permitir que a equipe do estudo tenha acesso aos meus dados médicos e permitir realização de exames complementares incluindo coleta de sangue.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

Se você decidir participar do estudo, você deverá assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes que quaisquer atividades relacionadas ao estudo sejam realizadas.

Na visita 1 você será entrevistado e instruído a realizar durante 3 dias consecutivos o perfil de glicose de 7 pontos, que são medidas da glicemia capilar (ponta de dedo) antes do café da manhã, 2 horas após café da manhã, antes do almoço, 2 horas após o almoço, antes do jantar, 2 horas após o jantar, na hora de dormir e as 3 horas da manhã, e será submetido ao exame de monitorização contínua da glicose nas 24 horas, monitorização pressórica nas 24 horas, testes de neuropatia autonômica cardiovascular e periférica, dosagens de microalbuminúria nas 24 horas para avaliar o seu rim e coletas de sangue e urina.

Na visita 2, sete a quatorze dias após a visita 1, você será orientado a realizar glicemia capilar em jejum diariamente e contatar a equipe do estudo e /ou seu médico se houver glicemia capilar em jejum maior que 240 mg/dL em 2 dias consecutivos ou hipoglicemias recorrentes. Uma nova amostra de sangue será coletada e você receberá colecalciferol (vitamina D) 4000 UI ou 10000UI/dia, de acordo com os seus níveis de vitamina no sangue e será instruído a tomar 20gotas ou 50 gotas diariamente por um período de 12 semanas, e não modificar as doses das insulinas sem contato prévio com a equipe do estudo ou seu médico usual.

Na visita 3, doze semanas após a visita 2, você será entrevistado e será submetido a nova coleta de sangue e aos mesmos exames realizados na visita 1. Se os seus níveis de 25(OH)D estiverem menores que 40 ng/mL você poderá optar em participar de um período de extensão por mais 12 semanas em uso de colecalciferol.

Na visita 4, doze semanas após a visita 3, você será entrevistado, sua medicação do estudo (colecalciferol) será retida pela equipe do estudo e você será submetido a coleta de sangue, e novamente aos exames realizados na visita 1.

Iniciais do (a) Paciente: _____

COMO SERÃO COLETAS AS AMOSTRAS DE SANGUE?

Duas amostras de sangue (total 50 mL) serão colhidas em um intervalo de 14 dias nas visitas 1 e 2, e mais duas amostras de sangue (total 50 mL) serão coletadas após 3 meses em um intervalo de 14 dias na visita 3 para avaliar seus níveis de hemoglobina glicada, glicemia de jejum, cálcio total, cálcio ionizado, albumina, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D, proteína C reativa (PCR) ultra-sensível, perfil lipídico e bioquímica. Ou seja, no total você fornecerá 100 mL de sangue durante o estudo. Caso você ainda esteja com seus níveis de 25(OH)D menores que 40 ng/mL você poderá optar por participar de uma fase de extensão do estudo de mais 3 meses em uso de colecalciferol e realizará a visita 4. Na visita 4 será coletado sangue (total 50 mL) em um intervalo de 14 dias. Para avaliar os mesmos exames da visita 1. Estas avaliações requerem que você esteja em jejum, portanto você não deve comer ou beber nada além de água por no mínimo 8 horas antes de sua visita à clínica.

É possível que ocorra algum desconforto ou hematoma quando as amostras de sangue forem colhidas. No entanto, será tomado todo o cuidado para que estes riscos sejam mínimos.

Duas ou três (caso você participe da fase de extensão) amostras sanguíneas suas serão armazenadas, por um período de 10 anos, no Centro de Pesquisa de Endocrinologia do HUIBB/UFPA, sobre a responsabilidade do Prof. Dr. João Soares Felício, com a finalidade de utilizá-las caso surjam novos marcadores relacionados ao Diabetes Mellitus tipo 1 e deficiência/ insuficiência de vitamina D. Você será comunicado caso sua amostra seja transferida dentro da instituição ou para outra instituição, ou se for perdida, ou destruída.

O QUE É CGMS?

É um sistema de monitoramento contínuo de glicose, usado para identificar níveis não saudáveis de açúcar no sangue (glicose) em pessoas com diabetes, permitindo assim que o médico possa identificar as alterações desses níveis e juntamente com o paciente possam aperfeiçoar o tratamento. O CGMS utiliza um sensor de glicose, que é colocado sob a pele, e também um monitor externo com o tamanho de um *Pager* que armazena as leituras contínuas de glicose. É usado num período de um a três dias e mede os níveis de glicose a cada 10 segundos e armazena a média destas leituras a cada intervalo de 5 minutos.

QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS BENEFÍCIOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO?

Iniciais do (a) Paciente: _____

Neste estudo, você terá uma avaliação clínica que possibilitará a detecção precoce de deficiência de vitamina D e aprenderá a realizar a auto-monitorização do controle glicêmico.

E QUANTO À CONFIDENCIALIDADE?

O sigilo dos dados será garantido de acordo com as normas brasileiras. Sua identidade pessoal, ou seja, seu nome, endereço e outros dados que possam identificá-lo permanecerão em sigilo. Para isso, você será identificado por meio de um código, data de nascimento, sexo e iniciais do seu nome. Além disso, os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO?

O estudo foi revisado pelo Dr. João Soares Felício e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

EU VOU TER ALGUM CUSTO?

Não haverá nenhum custo para você, para a consulta e exames relacionados ao estudo. A equipe do estudo arcará com as despesas relacionadas ao transporte no dia das consultas.

COMO SEREI INFORMADO SOBRE OS RESULTADOS DO ESTUDO?

Os resultados publicados do estudo estarão disponíveis em periódicos médicos (jornais e revistas especializadas).

INCONVENIÊNCIAS RAZOAVELMENTE PREVISÍVEIS:

Participar de um estudo clínico pode acrescentar uma responsabilidade em sua vida. Por favor, considere os compromissos do estudo e as suas responsabilidades.

Iniciais do (a) Paciente: _____

CONTATO DA EQUIPE DO ESTUDO

Em qualquer momento do estudo, para esclarecimento de dúvidas, os pacientes, seus responsáveis e familiares terão acesso aos pesquisadores, que são: Karem Miléo Felício (telefone: 32239721 / 99824773) e o professor orientador Dr. João Soares Felício (telefone: 32291329 / 99882972). O estudo será realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, cujo endereço é Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém – PA (telefone: 32016600).

DECLARAÇÃO

Declaro que compreendi as informações do que li ou que me foram explicadas sobre o trabalho em questão.

A equipe do estudo forneceu todas as explicações sobre esse estudo clínico e as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente, ficando claros para mim quais são os propósitos da pesquisa, os procedimentos a serem realizados, os possíveis desconfortos e riscos e as garantias de confidencialidade. Ficou claro também que minha participação não tem despesas.

Concordo em participar desse estudo clínico. Entendo que minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou sair do estudo a qualquer momento e que não serei penalizado de nenhuma forma.

Receberei uma via deste termo assinada e rubricada em todas as páginas pela pessoa responsável pela obtenção deste documento.

Nome do (a) Paciente: _____

(A ser preenchido pelo paciente ou responsável legal ou testemunha, se aplicáveis).

Assinatura do (a) Paciente: _____

Data: ___/___/___

(ou digital do paciente)

(datado pelo paciente)

Assinatura da Testemunha Imparcial: _____

Data: ___/___/___

(Apenas se aplicável)

(datado pela testemunha)

Assinatura do (a) representante legal: _____

Data: ___/___/___

(Apenas se aplicável)

(datado pelo representante legal)

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, o propósito, duração e riscos previsíveis do estudo ao paciente supra mencionado.

Nome do responsável pela condução da discussão sobre o Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido: _____

Assinatura: _____

Data: ___/___/___

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO

TERMO DE ASSENTIMENTO – INFORMAÇÕES PARA CRIANÇAS ALFABETIZADAS

Título: Influência da suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com Diabetes tipo 1.

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico. É importante que você leia esse termo de assentimento cuidadosamente e leve o tempo que precisar. Seus pais/responsável e o médico do estudo responderão a todas as suas dúvidas. Se concordar em participar deste estudo, você deverá seguir todas as orientações que o médico do estudo der a você.

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

O Diabetes *Mellitus* tipo 1 é a doença endócrina mais comum em indivíduos jovens em países desenvolvidos e em desenvolvimento, representando cerca de 10% de todos os casos de diabetes. Alguns estudos demonstram melhora nos níveis de hemoglobina glicada em pacientes diabéticos tratados da deficiência de vitamina D, contudo existem poucos estudos sobre a influência da suplementação de vitamina D no controle glicêmico de diabéticos não deficientes. A proposta deste projeto é avaliar o impacto da suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica de pacientes diabéticos tipo 1, demonstrando se existem benefícios nos níveis de hemoglobina glicada e na sensibilidade insulínica.

POR QUE FUI ESCOLHIDO? QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

Você foi escolhido por ter diagnóstico de Diabetes *Mellitus* tipo 1 e idade superior a 12 anos, além de fazer uso de insulina em dose estável. O estudo será conduzido em 40 pessoas de ambos os sexos.

EU SOU OBRIGADO (A) PARTICIPAR?

Iniciais do (a) Paciente: _____

Sua participação é voluntária e você tem o direito de se retirar deste estudo a qualquer momento.

QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

Permitir que a equipe do estudo tenha acesso aos meus dados médicos e permitir realização de exames complementares incluindo coleta de sangue.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

Se você decidir participar do estudo, você deverá assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes que quaisquer atividades relacionadas ao estudo sejam realizadas.

Na visita 1 você será entrevistado e instruído a realizar durante 3 dias consecutivos o perfil de glicose de 7 pontos, que são medidas da glicemia capilar (ponta de dedo) antes do café da manhã, 2 horas após café da manhã, antes do almoço, 2 horas após o almoço, antes do jantar, 2 horas após o jantar, na hora de dormir e as 3 horas da manhã, e será submetido ao exame de monitorização contínua da glicose nas 24 horas, monitorização pressórica nas 24 horas, testes de neuropatia autonômica cardiovascular e periférica, dosagens de microalbuminúria nas 24 horas para avaliar o seu rim e coletas de sangue e urina.

Na visita 2, sete a quatorze dias após a visita 1, você será orientado a realizar glicemia capilar em jejum diariamente e contatar a equipe do estudo e /ou seu médico se houver glicemia capilar em jejum maior que 240 mg/dL em 2 dias consecutivos ou hipoglicemias recorrentes. Uma nova amostra de sangue será coletada e você receberá colecalciferol (vitamina D) 4000 UI ou 10000UI/dia, de acordo com os seus níveis de vitamina no sangue e será instruído a tomar 20gotas ou 50 gotas diariamente por um período de 12 semanas, e não modificar as doses das insulinas sem contato prévio com a equipe do estudo ou seu médico usual.

Na visita 3, doze semanas após a visita 2, você será entrevistado e será submetido a nova coleta de sangue e aos mesmos exames realizados na visita 1. Se os seus níveis de 25(OH)D estiverem menores que 40 ng/mL você poderá optar em participar de um período de extensão por mais 12 semanas em uso de colecalciferol.

Iniciais do (a) Paciente: _____

Na visita 4, doze semanas após a visita 3, você será entrevistado, sua medicação do estudo (colecalférol) será retirada pela equipe do estudo e você será submetido a coleta de sangue, e novamente aos exames realizados na visita 1.

COMO SERÃO COLETAS AS AMOSTRAS DE SANGUE?

Duas amostras de sangue (total 50 mL) serão colhidas em um intervalo de 14 dias nas visitas 1 e 2, e mais duas amostras de sangue (total 50 mL) serão coletadas após 3 meses em um intervalo de 14 dias na visita 3 para avaliar seus níveis de hemoglobina glicada, glicemia de jejum, cálcio total, cálcio ionizado, albumina, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D, proteína C reativa ultra-sensível, PCR ultrasensível, perfil lipídico e bioquímica. Ou seja, no total você fornecerá 100 mL de sangue durante o estudo. Caso você ainda esteja com seus níveis de 25(OH)D menores que 40 ng/mL você poderá optar por participar de uma fase de extensão do estudo de mais 3 meses em uso de colecalférol e realizará a visita 4. Na visita 4 será coletado sangue (total 50 mL) em um intervalo de 14 dias. Para avaliar os mesmos exames da visita 1. Estas avaliações requerem que você esteja em jejum, portanto você não deve comer ou beber nada além de água por no mínimo 8 horas antes de sua visita à clínica.

É possível que ocorra algum desconforto ou hematoma quando as amostras de sangue forem colhidas. No entanto, será tomado todo o cuidado para que estes riscos sejam mínimos.

Duas ou três (caso você participe da fase de extensão) amostras sanguíneas suas serão armazenadas, por um período de 10 anos, no Centro de Pesquisa de Endocrinologia do HUIBB/UFPA, sobre a responsabilidade do Prof. Dr. João Soares Felício, com a finalidade de utilizá-las caso surjam novos marcadores relacionados ao Diabetes Mellitus tipo 1 e deficiência/ insuficiência de vitamina D. Você será comunicado caso sua amostra seja transferida dentro da instituição ou para outra instituição, ou se for perdida, ou destruída.

O QUE É CGMS?

É um sistema de monitoramento contínuo de glicose, usado para identificar níveis não saudáveis de açúcar no sangue (glicose) em pessoas com diabetes, permitindo assim que o médico possa identificar as alterações desses níveis e juntamente com o paciente possam aperfeiçoar o tratamento. O CGMS utiliza um sensor de glicose, que é colocado sob a pele, e também um monitor externo com o tamanho de um Pager que armazena as leituras contínuas

de glicose. É usado num período de um a três dias e mede os níveis de glicose a cada 10 segundos e armazena a média destas leituras a cada intervalo de 5 minutos.

QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS BENEFÍCIOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO?

Neste estudo, você terá uma avaliação clínica que possibilitará a detecção precoce de deficiência de vitamina D e aprenderá a realizar a auto-monitorização do controle glicêmico.

E QUANTO À CONFIDENCIALIDADE?

O sigilo dos dados será garantido de acordo com as normas brasileiras. Sua identidade pessoal, ou seja, seu nome, endereço e outros dados que possam identificá-lo permanecerão em sigilo. Para isso, você será identificado por meio de um código, data de nascimento, sexo e iniciais do seu nome. Além disso, os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO?

O estudo foi revisado pelo Dr. João Soares Felício e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

EU VOU TER ALGUM CUSTO?

Não haverá nenhum custo para você, para a consulta e exames relacionados ao estudo. A equipe do estudo arcará com as despesas relacionadas ao transporte no dia das consultas.

COMO SEREI INFORMADO SOBRE OS RESULTADOS DO ESTUDO?

Os resultados publicados do estudo estarão disponíveis em periódicos médicos (jornais e revistas especializadas).

INCONVENIÊNCIAS RAZOAVELMENTE PREVISÍVEIS:

Iniciais do (a) Paciente: _____

Participar de um estudo clínico pode acrescentar uma responsabilidade em sua vida.
Por favor, considere os compromissos do estudo e as suas responsabilidades.

CONTATO DA EQUIPE DO ESTUDO

Em qualquer momento do estudo, para esclarecimento de dúvidas, os pacientes, seus responsáveis e familiares terão acesso aos pesquisadores, que são: Karem Miléo Felício (telefone: 32239721 / 99824773) e o professor orientador Dr. João Soares Felício (telefone: 32291329 / 99882972). O estudo será realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, cujo endereço é Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém – PA (telefone: 32016600).

DECLARAÇÃO

Declaro que compreendi as informações do que li ou que me foram explicadas sobre o trabalho em questão.

A equipe do estudo forneceu todas as explicações sobre esse estudo clínico e as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente, ficando claros para mim quais são os propósitos da pesquisa, os procedimentos a serem realizados, os possíveis desconfortos e riscos e as garantias de confidencialidade. Ficou claro também que minha participação não tem despesas.

Concordo em participar desse estudo clínico. Entendo que minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou sair do estudo a qualquer momento e que não serei penalizado de nenhuma forma.

Receberei uma via deste termo assinada e rubricada em todas as páginas pela pessoa responsável pela obtenção deste documento.

Recebi explicações do meu médico e eu gostaria de participar do estudo.

**Nome da criança (em letras de
forma):** _____

**Assinatura da
criança:** _____

Data: ___/___/___

Nome do pai/mãe/representante

legal: _____ (em letras de forma)

Assinatura do pai/mãe/representante

legal: _____ **Data:** ___/___/___

Nome do pai/mãe/representante

legal: _____ (em letras de forma)

Assinatura do pai/mãe/representante

legal: _____ **Data:** ___/___/___

Nome da pessoa que conduziu o consentimento (em letras de forma): _____

Assinatura da pessoa que conduziu o

consentimento: _____ **Data:** ___/___/___

Nome da testemunha (em letras de forma):

Assinatura da testemunha: _____ **Data:** ___/___/___

OU

_____ (nome da <<Criança>> em letras de forma) é incapaz de apresentar o consentimento pelo(s) seguinte(s) motivo(s):

(Inserir motivo(s)) e eu, pai/mãe/representante legal, concordo com a participação de _____ (nome da <<Criança>> em letras de forma) neste estudo.

Nome do pai/mãe/representante

legal: _____ (em letras de forma)

Assinatura do pai/mãe/representante

legal: _____ **Data:** __/__/__

Nome do pai/mãe/representante

legal: _____ (*em letras de forma*)

Assinatura do pai/mãe/representante

legal: _____ **Data:** __/__/__

Nome da pessoa que conduziu o consentimento (*em letras de*

forma): _____

Assinatura da pessoa que conduziu o

consentimento _____ **Data:** __/__/__

Nome da testemunha (*em letras de forma*)

Assinatura da testemunha: _____ **Data:** __/__/__

APÊNDICE D – VISITA 1 - TRIAGEM



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

VISITA 1 TRIAGEM

DATA: _____

ÁS: _____

PROTOCOLO: Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Felício

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____ N° _____

Matricula a instituição: _____

Atualização do contato: _____

1 – OBTENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE) – obrigatório.

1.1 Data da Obtenção do TCLE: _____

1.2 Versão do TCLE obtido: _____

1.3 Foi obtido Termo de Assentimento (em caso de paciente menor alfabetizado)? () SIM
ou () NÃO. Caso sim especifique.

2 - DEMOGRAFIA.

2.1 Data de Nascimento: _____ 2.2 Idade: _____

2.3 Sexo: _____

2.4 Raça: _____ 2.5 Etnia: _____

3 - CONDIÇÕES REPRODUTIVAS (apenas para mulheres).

G _P_ _A_ _____

3.1 Com base no exposto acima, descreva se há ou não potencial para gravidez para essa paciente: _____

3.2 A paciente está amamentando? _____

4 - QUAL A PROCEDÊNCIA DESSE (A) PACIENTE PARA ESSE ESTUDO?

5 - HISTÓRIA DO DIABETES.

5.1 Data do início do diabetes: _____

5.2 Há história de retinopatia diabética? ()SIM ou ()NÃO. Caso sim especifique.

5.3 Há história de nefropatia diabética? ()SIM ou ()NÃO. Caso sim especifique.

5.4 Há história de neuropatia diabética? ()SIM ou ()NÃO. Caso sim especifique.

5.5 Há história de pé diabético? ()SIM ou ()NÃO. Caso sim especifique.

5.6 Há doença arterial coronariana conhecida? ()SIM ou ()NÃO. Caso sim especifique.

5.7 Há história de doença arterial periférica oclusiva? ()SIM ou ()NÃO. Caso sim especifique.

5.8 Há história de doença cerebrovascular (AVC)? ()SIM ou ()NÃO. Caso sim, especifique.

5.9 Há história de hipertensão? ()SIM ou ()NÃO, caso sim, especifique.

5.10 O (a) paciente tem experiência em auto-monitorização com outro glicosímetro, há pelo menos 6 meses? ()SIM ou ()NÃO. Caso não especifique.

5.11 Há história de dislipidemia? ()SIM ou ()NÃO, caso sim, especifique.

6 - HISTÓRIA CIRÚRGICA E MÉDICA GERAL – DOENÇAS CONCOMITANTES -
TODOS OS SISTEMAS DEVEM SER CHECADOS.

6.1 CABEÇA: _____

6.2 NARIZ: _____

6.3 OUVIDO: _____

6.4 GARGANTA: _____

6.5 OLHOS: _____

6.6 DERMATOLÓGICO: _____

6.7 CARDIOVASCULAR: _____

– Há história de hipertensão? ()SIM ou ()NÃO, caso sim, especifique.

6.8 RESPIRATÓRIO: _____

6.9 VASCULAR PERIFÉRICO: _____

6.10 HEMATOLINFÁTICO: _____

6.11 GASTROINTESTINAL: _____

6.12 HEPATOBILIAR: _____

6.13 RENAL: _____

6.14 GENITOURINÁRIO: _____

6.15 NEUROLÓGICO: _____

6.16 PSIQUIÁTRICO: _____

6.17 MUSCULOESQUELÉTICO: _____

6.18 ENDOCRINOLÓGICO: _____

6.19 ONCOLÓGICO: _____

6.20 PROCTOLÓGICO: _____

6.21 INFECTO-CONTAGIOSO: _____

Adicionar nos espaços abaixo, identificando a qual subitem de sistema se aplica, caso os espaços acima não sejam suficientes para reportar alguma condição médica.

7 - ESTILO DE VIDA

7.1 Sobre tabagismo: especifique número de cigarros, se aplicável.

7.2 Sobre o uso de bebida alcoólica: especificar se houve ou se há abuso, número de drinks por ocasião.

7.3 Sobre o uso de drogas ilícitas:

7.4 Adere a dieta com restrição de carboidrato? ()SIM ou ()NÃO, caso não, especifique.

7.5 Pratica algum tipo de atividade física? Especifique

8 - MEDICAÇÕES PRÉVIAS E CONCOMITANTES (últimos 3 meses). Especificar o nome das medicações, data de início e fim se aplicável, e a indicação do uso. Cite o período do dia, se aplicável, ou horário de tomada das medicações.

8.1 MEDICAÇÕES PARA TRATAMENTO DO DIABETES (últimos 3 meses). Tipo e regime de insulina, doses diárias totais de insulina, duração do regime atual de insulina (pelo menos 3 meses)

9 - SINAIS VITAIS

– Medidas de Pressão Arterial (PA) e Pulso (FC)

Braço Direito

Braço Esquerdo

PA _____ mmHg Hora __:__ PA _____ mmHg Hora __:__

Braço eleito para se verificar a PA durante esse estudo: _____

Peso: _____ Kg. Estatura: _____ cm IMC: _____

10 - EXAME FÍSICO GERAL

Adicionar com os caracteres de intensidade, se possível. Mesmo que não haja alteração, o sistema examinado deve ser citado como, por exemplo: sem alteração.

As condições verificadas no exame físico as quais o paciente não tenha referido como história médica terão como data de início a data do exame físico.

10.1 EXAME NEURÓLOGICO: ()SIM ou ()NÃO, caso sim, especifique.

11 - QUANTO AOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE?

11.1 O (a) paciente apresenta todos os critérios de elegibilidade para esse estudo, ou seja, apresenta todos os critérios de inclusão e não apresenta nenhum critério de exclusão? ()SIM ou ()NÃO. Caso não especifique:

12 - FOI COLETADO O PAINEL BASAL DE LABORATÓRIO PREVISTO? ()SIM ou ()NÃO. Caso não especifique: _____

12.1 Foi coletada vitamina D para a análise por HPLC? ()SIM ou ()NÃO. Caso não, providenciar antes da randomização (são validos os exames dos últimos 3 meses)

12.2 O paciente apresenta duas amostras de microalbuminuria em urina 24h? ()SIM ou ()NÃO. Caso não especifique:

13 - SOBRE O CGMS (GUARDIAN®)

13.1 Foi instalado o GUARDIAN® no (a) paciente? DIA E HORA DA INSTALAÇÃO: _____

DIA E HORA DA RETIRADA _____

14 - COMENTÁRIOS ADICIONAIS

15 - CONDUTA MÉDICA:

Assinatura, carimbo e data.

APÊNDICE E – VISITA 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

VISITA 2

DATA: _____

ÁS: _____

PROTOCOLO: Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Felício

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____ N° _____

Matricula a instituição: _____

Atualização do contato _____

1 - HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS:

2 - SOBRE MEDICAÇÕES:

2.1 MEDICAÇÕES (não insulínicas) EM USO:

2.2 MEDICAÇÕES (insulínicas) PARA TRATAMENTO DO DIABETES.

2.3 HOUVE MEDICAÇÃO (S) CONCOMITANTE (S) ADICIONAL (AIS): **SIM** **ou** **NÃO** , se SIM, especificar:

3 - SOBRE EVENTO ADVERSO:

3.1 O (a) paciente relatou algum evento adverso? **SIM** **ou** **NÃO** , se SIM, especificar:

3.2 O (a) paciente relatou algum evento de hipoglicemia confirmado pelo glicosímetro (glicemia \leq 70 mg/dL)? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, especificar:

3.3 Algum destes episódios foi de hipoglicemia grave (glicemia \leq 36 mg/dL e comprometimento do nível de consciência ou necessidade de ajuda para se recupera)? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, especificar:

4 - SINAIS VITAIS

– Medidas de Pressão Arterial (PA) e Pulso (FC)

Braço eleito para se verificar a PA durante esse estudo _____

Peso: _____ Kg.

Circunferência da cintura: _____

Circunferência do quadril: _____ Rc/q : _____

5 - SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO:

5.1 Realizou perfil de 7 pontos? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, **anexar**.

5.2 Foi realizado perfil glicêmico com Guardian? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, **anexar**.

6 - CHECAR SE TODOS OS PROCEDIMENTOS BASAIS FORAM REALIZADOS ANTES DE INICIAR A MEDICAÇÃO DO ESTUDO:

Laboratório Basal	Coleta de biorepositório	Vitamina D	Guardian

6.1 Todos os laboratórios basais foram devidamente checados, incluindo o valor da vitamina D? **SIM** **ou NÃO** se não, especifique:

7 - SOBRE A DOSE DE VITAMINA D: _____

7.1 Qual o grupo elegível para este paciente?

Grupo 1 – 10.000UI/Vit D:

Grupo 2 – 4.000UI/Vit D:

8 - COMENTÁRIOS ADICIONAIS

9 - CONDUTA MÉDICA: PRESCRIÇÃO

10 - EXAMES SOLICITADOS Á CRITÉRIO CLÍNICO:

11 - DATA DO RETORNO: _____

Data, assinatura e carimbo

APÊNDICE F – VISITA 3



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

VISITA 3

DATA: _____

ÀS: _____

PROTOCOLO: Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Felício

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____ N° _____

Matricula a instituição _____

Atualização do contato

1 - HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS:

2 - SOBRE MEDICAÇÕES:

2.1 MEDICAÇÕES (não insulínicas) EM USO:

2.2 MEDICAÇÕES (insulínicas) PARA TRATAMENTO DO DIABETES.

2.3 HOUVE MEDICAÇÃO(S) CONCOMITANTE (S) ADICIONAL(S): **SIM** **ou** **NÃO** , se SIM, especificar:

3 - SOBRE EVENTO ADVERSO:

3.1 O (a) paciente relatou algum evento adverso? **SIM** **ou** **NÃO** , se SIM, especificar:

3.2 O (a) paciente relatou algum evento de hipoglicemia confirmado pelo glicosímetro (glicemia \leq 70 mg/dL)? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, especificar:

3.3 Algum destes episódios foi de hipoglicemia grave (glicemia \leq 36 mg/dL e comprometimento do nível de consciência ou necessidade de ajuda para se recupera)? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, especificar:

4 - SINAIS VITAIS.

– Medidas de Pressão Arterial (PA) e Pulso (FC)

Braço eleito para se verificar a PA durante esse estudo: _____

Peso: _____ Kg.

Circunferência da cintura: _____

Circunferência do quadril: _____ Rc/q: _____

5 - EXAME FÍSICO.

6 - SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO:

6.1 Realizou perfil de 7 pontos e anotou no diário de glicemia? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, **anexar**.

6.2 Foi realizado perfil glicêmico com Guardian? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, **anexar**.

6.3 Foi entregue o diário de recordatório alimentar para contagem de carboidrato? **SIM** **ou NÃO** , se SIM, **anexar**.

7 - FOI COLETADO DE LABORATÓRIO

7.1 Foi coletado o painel pós-tratamento? **SIM** **ou NÃO** . Caso não, especifique:

7.2- Foi coletado vitamina D para a análise por HPLC? **SIM** **ou NÃO** . Caso não, providenciar antes da randomização (são validos os exames dos últimos 3 meses).

8 - SOBRE O CGMS (GUARDIAN®).

8.1 Foi instalado o GUARDIAN® no (a) paciente? **SIM** **ou NÃO** . Caso não, especifique:

DIA E HORA DA INSTALAÇÃO: _____

DIA E HORA DA RETIRADA: _____

9 - CHECAR SE TODOS OS PROCEDIMENTOS PÓS-TRATAMENTO FORAM REALIZADOS ANTES DE SUSPENDER A MEDICAÇÃO DO ESTUDO:

Laboratório Basal	Coleta de biorepósito	Vitamina D	Guardian

9.1 Todos os laboratórios pós-tratamento foram devidamente checados, incluindo o valor da vitamina D? **SIM ou NÃO** se não, especifique:

10 - COMENTÁRIOS ADICIONAIS.

11 - CONDUTA MÉDICA: PRESCRIÇÃO:

12 - EXAMES SOLICITADOS Á CRITÉRIO CLÍNICO:

13 - DATA DO RETORNO: apenas se não tiver realizado todos os procedimentos

Data, assinatura e carimbo

APÊNDICE G – VISITA 4 – FINAL



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

VISITA 4

DATA _____

ÁS: _____

PROTOCOLO: Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Felício

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____ N° _____

Matricula a instituição _____

Atualização do contato:

1 - O (A) PACIENTE REALIZOU TODOS OS PROCEDIMENTOS PÓS-TRATAMENTO PREVISTOS NO PROTOCOLO? **SIM** ou **NÃO** , se NÃO, especificar:

1.1 CHECAR TODOS OS PROCEDIMENTOS

2 - SOBRE A MEDICAÇÃO DO ESTUDO:

2.1 A medicação do estudo foi suspensa? **SIM** ou **NÃO**

2.2 O (a) paciente necessitou manter a vitamina D? **SIM** ou **NÃO** , se SIM, especificar:

3 - COMENTÁRIOS E/OU PROCEDIMENTOS ADICIONAIS

Assinatura, carimbo e data

ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP

TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado "Influência da Suplementação de vitamina D no controle glicêmico de diabéticos tipo 1", protocolo nº 005/12 sob a responsabilidade da pesquisadora Ana Carolina Contente Braga de Souza, orientação da Profa. Dra. Elizabeth Sumi Yamada e do Prof. Dr. João Soares Felício, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 13.01.2012, por estar de acordo com a Resolução nº196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil. Ressaltamos também que o protocolo fará uso de Biorrepositório, conforme a Resolução do CNS nº441, de 12 de maio de 2011.

Declaramos que o Prof. Dr. João Soares Felício, como coordenador efetivo deste Comitê, não participou da aprovação do projeto de pesquisa.

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Prazo para envio de relatório parcial: maio/2012
Prazo para envio de relatório final: janeiro/2013.

Situação: **Aprovado.**

Belém, 13 de Janeiro de 2012.

Ana Calábria
Prof. Dr. João Soares Felício

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos / HUIBB/UFPA

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUIBB/UFPA
Rua dos Mundurucus, 4487 - Guamá CEP: 86.073-000 Belém / Pará - Brasil Fone/Fax: (91)3201 6704 FAX: (91)3201 8600 Ramal: 6704 E-mail: cephu@ufpa.br Blogger: www.cephu/bb.blogspot.com.br

ANEXO B – AUTORIZAÇÃO PARA CRIAÇÃO DE BIORREPOSITÓRIO

AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO PARA CRIAÇÃO DE BIORREPOSITÓRIO

TÍTULO DO ESTUDO: “Influência da suplementação de vitamina D no controle glicêmico de diabéticos tipo 1”

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Prof. Dr. João Soares Felício
Ana Carolina Contente Braga de Souza.

BIORREPOSITÓRIO

Sumário

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e obtenção de TCLE o soro dos pacientes incluídos no estudo será armazenado em freezer a temperatura -70 °C no Centro de Pesquisa em Endocrinologia do HUIBB/UFPA, cujo responsável é o Prof. Dr. João Soares Felício, investigador principal. As amostras serão armazenadas por um período de 10 anos, com a finalidade de utilizá-las caso surjam novos marcadores relacionados ao DM1 e deficiência/insuficiência de vitamina D. Nenhuma pesquisa futura que envolva o biorrepositório será realizada sem prévia submissão e aceite do CEP dessa instituição, conforme resolução CNS Nº 441 de 12 de maio de 2011.

Justificativa:

Necessidade de utilização das amostras de soro coletadas em futuras pesquisas para esclarecer a fisiopatologia e o efeito da terapia com vitamina D em diabéticos tipo 1.

Consentimento:

Será obtido consentimento do sujeito da pesquisa autorizando a utilização do material biológico armazenado para pesquisas futuras de acordo com o TCLE.

Submissão:

Toda nova pesquisa será submetida ao Comitê de Ética da instituição responsável.

Regulamento:

O material será armazenado e o sigilo do paciente será garantido. A identificação das amostras será realizada pelas iniciais e número de prontuários dos sujeitos com os dados respectivos. Será realizado log de temperatura 2 vezes ao dia, diariamente, para garantir a conservação das amostras. O material será armazenado no Centro de Pesquisa em Endocrinologia do HUIBB/UFPA, cujo responsável é o Prof. Dr. João Soares Felício, investigador principal, e ficará disponível a inspeção dos órgãos competentes. O TCLE promoverá ao sujeito da pesquisa garantia de acesso aos dados e resultados obtidos com a utilização do material biológico e acordo com a resolução CNS Nº 441 de 12 de maio de 2011 fica estabelecido que as amostras estocadas durante o período de 10 anos neste biorrepositório poderão ser avaliadas sem necessidade de obtenção de novo TCLE.

Transferência:

Caso necessário, a transferência de material biológico humano armazenado entre biorrepositórios, da própria e de outra instituição, será comunicada ao sujeito da



pesquisa, sempre que possível ou, na impossibilidade, será apresentada justificativa ao CEP da instituição.


Perda ou destruição das amostras:

O sujeito da pesquisa será informado em caso de perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como do encerramento do biorrepositório, quando for o caso. Também será informado que o material biológico humano armazenado é do sujeito da pesquisa, permanecendo a guarda deste sob a responsabilidade da instituição.

Retirada do consentimento:

O sujeito da pesquisa, ou seu representante legal, a qualquer tempo sem ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no biorrepositório.

Data:


Autorização da Instituição
Dr. Eduardo Celso Maia
Diretor-Geral - 110380
CRM / PA - 1997

ANEXO C – APROVAÇÃO DA EMENDA



EBSERH
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO FEDERAL

COMPLEXO HOSPITALAR UFPA-EBSERH
UNIDADE JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP



CEP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Protocolo: 005/2012

Assunto: Aprovação de Emenda a Protocolo de Pesquisa.

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou a **Emenda Versão 4 de 17 de maio de 2016**, referente ao projeto de pesquisa intitulado **“Influência da Suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com diabetes”**, protocolo nº. **005/12** sob a responsabilidade dos pesquisadores *Prof. Dr. João Soares Felício, Profa. Dra. Elizabeth Sumi Yamada, Ana Carolina Contente Braga de Souza, Profa. Karem Miléo Felício*. Esta Emenda visa informar a inclusão dos seguintes colaboradores: Lilian de Souza D’Albuquerque Silva e Franciane Trindade Cunha de Melo, ambas com a finalidade de Mestrado.

1- A mestranda Lilian de Souza D’Albuquerque Silva será autora do seguinte subprojeto: ***Avaliação da ação da vitamina D na neuropatia autonômica cardiovascular e periférica em pacientes com diabetes mellitus tipo 1;***

2- A mestranda Franciane Trindade Cunha de Melo será autora do seguinte subprojeto: ***Avaliação do efeito da suplementação de vitamina D sobre o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 1;***

3- Criação do seguinte subprojeto: ***Avaliar a presença de polimorfismos no gene VDR, MicroRNA e piRNA e suas relações a resistência a insulina em pacientes com Diabetes mellitus tipo 1 que receberam suplementação com vitamina D; e Avaliação da ação da vitamina D na nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sem hipovitaminose D***, sob a responsabilidade da Professora Karem Miléo Felício;



EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS



COMPLEXO HOSPITALAR UFPA-EBSERH
UNIDADE JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP



Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Situação: **Aprovado.**

Belém, 25 de abril de 2017.

Cleonaldo Augusto da Silva
PNEUMOLOGIA/ESPIROLOGIA
CRM: 4938

**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos /
HUJBB/UFPA**