

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

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE  
COLECALCIFEROL SOBRE O COMPORTAMENTO DA  
PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES NORMOTENSOS  
COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1**

Natércia Neves Marques de Queiroz

BELÉM – PA  
2018

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

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE  
COLECALCIFEROL SOBRE O COMPORTAMENTO DA  
PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES NORMOTENSOS  
COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1**

Natércia Neves Marques de Queiroz

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 para obtenção do grau de Mestre em Oncologia e Ciências Médicas.

**Orientador:** Prof. Dr. João Soares Felício.

BELÉM – PA  
2018

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

**Biblioteca da Unidade Hospitalar João de Barros Barreto (HUJBB/UFGPA/EBSERH)**

---

Queiroz, Natércia Neves Marques de, 1990-

Efeito da suplementação de altas doses de colecalciferol sobre o comportamento da pressão arterial em pacientes normotensos com diabetes mellitus tipo 1. / Natércia Neves Marques de Queiroz; Orientador, Prof. Dr. João Soares Felício. — 2018.

108 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. Pressão arterial. I. Felício, João Soares, *orient.* II. Título.

CDD - 23. ed. 616.462

---

Natércia Neves Marques de Queiroz

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE COLECALCIFEROL SOBRE  
O COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES NORMOTENSOS  
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, para a obtenção do título de mestre.  
Área de concentração: Medicina I.

Aprovado em: 26/12/2018

Banca examinadora

---

Prof. Dr. João Soares Felício  
Universidade Federal do Pará  
Orientador

---

Prof. Dra. Ândrea Kely C. Ribeiro dos Santos  
Universidade Federal do Pará  
Membro

---

Prof. Dra. Marcia Costa dos Santos  
Universidade Federal do Pará  
Membro

---

Prof. Dra. Karem Milleo Felicio  
Universidade Federal do Pará  
Membro

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por todas as oportunidades e bênçãos até hoje.

Agradeço aos pacientes que como voluntários permitiram esse trabalho, disponibilizaram seu tempo, e sempre nos incentivaram a nos dedicar cada vez mais.

Aos meus pais, Nirlando e Hilma, que sempre foram esteio e estímulo na vida. .

Ao meu marido, Rafael, que esteve do meu lado e apoiando em todos os momentos e compreendendo minha ausência.

À Ana Carolina, Franciane, Lilian, Dra Karem pelo trabalho em equipe nessa caminhada e auxílio.

A Manuela Lemos, Luisa Janaú e Noberto Kzan, Djanés, Scarlat, Sávio que com habilidades individuais e retoques de preciosismo contribuíram para a execução e finalização desse trabalho.

Ao meu orientador João Felício que me incentivou e orientou no conhecimento dentro dos princípios éticos e mais do que isso é um exemplo de profissional.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”*

Madre Teresa de Calcuta

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Fotossíntese de vitamina D

**Figura 2** – Fluxograma do recrutamento dos pacientes.

**Figura 3** – Gráfico da monitorização da pressão arterial do estudo.

**Figura 4** – Fluxograma das visitas e procedimentos durante o estudo.

**Figura 5** – Valores de pressão arterial sistólica matutina nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 antes e após a suplementação de vitamina D.

**Figura 6** – Valores de pressão arterial diastólica matutina nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 antes e após a suplementação de vitamina D.

**Figura 7** - Correlação da vitamina D após a suplementação com a Pressao diastolica matutina em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 1.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1** - Classificação etiológica do DM.

**Quadro 2** - Critérios diagnósticos de diabetes *mellitus* pela glicose e HbA1c



## LISTA DE TABELAS

**TABELA 1** – Dados epidemiológicos de Diabetes *Mellitus* no mundo

**TABELA 2** – Estágios fisiopatológicos até aparecimento clínico do diabetes *mellitus* tipo 1.

**TABELA 3** – Características clínicas dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.

**TABELA 4** – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 antes e depois da suplementação de vitamina D.

**TABELA 5** - Parâmetros da MAPA em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 antes e depois da suplementação de vitamina D.

**TABELA 6** – Características clínicas dos pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 no início e ao final do estudo divididos pela redução da PAS matutina.

**TABELA 7** – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 1 divididos segundo variação PAS matutina.

**TABELA 8** –Níveis pressóricos dos pacientes com DM1 divididos segundo variação de PAS matutina

## LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)2D .....	1,25 Dihidroxi vitamina D
25(OH)D2 .....	25-hidroxi-vitamina D2
25(OH)D3 .....	25-hidroxi-vitamina D3
25(OH)D .....	25-hidroxi-vitamina D
7-DHC .....	7-dehidrocolesterol
ADA.....	Associação Americana de Diabetes (do inglês <i>American Diabetes Association</i> )
AGE .....	Produto de Glicação não enzimática (do inglês <i>Advanced Glycation End-Products</i> )
ANOVA.....	Análise de variância
Anti-GAD 65 .....	Antidescarboxilase do ácido glutâmico (do inglês <i>Anti-Glutamic Acid Decarboxylase</i> )
BRA .....	Bloqueador do receptor de angiotensina
CAD.....	Cetoacidose diabética
CEP.....	Comitê de Ética em Pesquisa
CKD-EPI .....	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DAC.....	Doença arterial coronariana
DAOP.....	Doença arterial obstrutiva periférica
DAP .....	Doença arterial periférica
DATC.....	Diabetes do adulto com tendência a cetose
DBP .....	Proteína ligadora da vitamina D (do inglês <i>vitamin D-binding protein</i> )
DCCT.....	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DCVs .....	Doenças cardiovasculares
DEQAS .....	<i>International Vitamin D External Quality Assessment Scheme</i>
DM .....	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1 .....	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1
DM1A.....	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1 A
DM1B .....	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1 B
DM2.....	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2
DRC .....	Doença renal crônica
DRCT.....	Doença renal crônica terminal

DRD..... Doença renal do diabetes  
EAB.....Efeito do avental branco  
EDIC..... *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*  
EHH.....Estado Hiperosmolar Hiperglicêmico  
EUA.....Excreção urinária de almunina  
FC ..... Frequência cardíaca  
HAS ..... Hipertensão arterial sistêmica  
HbA1c..... Hemoglobina glicada  
HLA ..... Antígeno Leucocitário Humano (do inglês *human leukocyte antigen*)  
HPLC ..... Cromatografia líquida de alta performance (do inglês *High Performance Liquid Chromatography*)  
HUJBB..... Hospital Universitário João de Barros Barreto  
IA2/IA-2B..... Antitirosina- fosfatases  
IAA ..... Anti-insulina  
IAM.....Infarto Agudo do Miocárdio  
IC ..... Intervalo de confiança  
ICA ..... Anti-ilhotas  
ICC.....Insuficiência Cardíaca Congestiva  
IDF..... *International Diabetes Federation*  
IECA..... Inibidor da enzima conversora de angiotensina  
IFN..... Interferon  
IL-2 ..... Interleucina-2  
IMC..... Índice de Massa Corpórea  
IOM ..... *Institute of Medicine*  
KDIGO ..... *Kidney Disease Improving Global Outcomes*  
LADA..... Diabetes autoimune latente em adultos (do inglês *latente autoimmune diabetes of adult*)  
LADY..... Diabetes autoimune latente em jovens ( do inglês *latente autoimmune diabetes of adult*)  
LC-MS/MS..... Espectrometria de massa líquida cromatográfica, inglês *Liquide Chromatography-mass spectrometry*  
LOA.....Lesão de órgão alvo  
MMP ..... Metaloproteinases  
NPH ..... *Neutral Protamine Hagedorn*

OMS..... Organização Mundial de Saúde  
PA..... Pressão arterial  
PAD..... Pressão arterial diastólica  
PAS..... Pressão arterial sistólica  
PCR..... Proteína C reativa  
PPAR-d..... receptores ativados pelo proliferador de peroxissomo (do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor delta*)  
PTH..... Paratormônio  
RXR..... Receptor de ácido retinóico  
SBD..... Sociedade Brasileira de Diabetes  
SBEM..... Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia  
SPSS..... *Statistical Package for Social Sciences*  
SRAA..... Sistema renina angiotensina aldosterona  
TA..... Termo de Assentimento  
TCLE..... Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TFG..... Taxa de filtração glomerular  
TIMP..... Inibidores da metaloproteinases  
TTOG..... Teste de tolerância oral a glicose  
UFPA..... Universidade Federal do Pará  
UI..... Unidades internacionais  
UVB..... Ultravioleta B  
VD..... Vitamina D  
VDR..... receptor da vitamina D (do inglês *vitamin D receptor*)  
VDRA.....Análogos de receptores de vitamina D (do inglês *vitamin D receptor analogue*)  
VDRE..... Elementos responsivos à vitamina D (do inglês *vitamin D response elemento*)  
WHO.....*World Health Organization*  
Znt8A..... Antitransportador de zinco (do inglês *Zinc Transporter 8 Autoantibody*)

## SUMÁRIO

RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Diabetes <i>mellitus</i> .....	13
1.2 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1.....	16
1.2.1 Comportamento da Pressão Arterial.....	22
1.2.2 Pressão Arterial Sistêmica e o Diabetes.....	25
1.3 Vitamina D.....	28
1.4 Diabetes e Vitamina D.....	34
1.5 Diabetes X Pressão Arterial Sistêmica X Eventos Cardiovasculares X Vitamina D.....	37
2. OBJETIVOS.....	39
3.1 Objetivo Geral.....	39
3.2 Objetivos Específicos.....	39
3. MÉTODO.....	40
3.1 Desenho do estudo: ensaio clínico.....	40
3.1.1 DESCRIÇÃO.....	40
3.1.2 PACIENTES.....	40
3.1.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	41
3.1.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	42
3.1.5 COLETA DE DADOS.....	43
3.2 Análise estatística.....	48
4. RESULTADOS.....	50
5. DISCUSSÃO.....	57
6. CONCLUSÃO.....	60
7. APLICABILIDADE CLÍNICA.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	74
APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO.....	80
APÊNDICE C – VISITA 1 – TRIAGEM.....	86
APÊNDICE D – VISITA 2.....	92
APÊNDICE E – VISITA 3.....	95
APÊNDICE F – VISITA 4 – FINAL.....	98
ANEXO A – EQUAÇÃO CKD-EPI.....	99
ANEXO B – APROVAÇÃO DO CEP.....	100
ANEXO C – APROVAÇÃO DA EMENDA.....	102
.....	

## RESUMO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma endocrinopatia associada a alto risco cardiovascular (CV). A deficiência de vitamina D (VD) foi relacionada ao desenvolvimento de diversas doenças sistêmicas, em função da presença de receptores de vitamina D (VDR) em variados tecidos, incluindo músculo liso vascular, endotélio, cardiomiócitos e células justaglomerulares. Alguns estudos sugerem uma relação inversa entre níveis VD e valores pressóricos. Médias de pressão arterial (PA) maiores em pessoas deficientes em VD foram observadas. Adicionalmente, sugere-se que o complexo VD - VDR possa atuar como um fator de regulação negativo sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, no aparelho justaglomerular em diabéticos, podendo exercer efeitos positivos sobre o comportamento da pressão arterial. Desse modo, nosso estudo visou a avaliar o efeito da suplementação de altas doses de vitamina D sobre o comportamento da pressão arterial em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 normotensos. Realizamos um estudo prospectivo e intervencionista em 35 pacientes com DM1. Aqueles que tinham 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 pacientes foram submetidos ao sistema de monitorização ambulatorial de pressão arterial por 24 horas (24h-MAPA), HbA1c, creatinina, lipídios e PCRus (proteína C reativa ultrasensível) no basal e após 12 semanas. Houve uma redução marcante nas pressões arteriais sistólica e diastólica matutinas ao final do estudo ( $117 \pm 14$  vs  $112 \pm 14$ ,  $p < 0,05$ ;  $74 \pm 9$  vs  $70 \pm 10$  mmHg,  $p < 0,05$ , respectivamente), sem alterações em outras variáveis pressóricas. Observou-se também correlação entre o nível de vitamina D pós-suplementação e a PA diastólica matutina ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Nosso estudo sugere uma associação entre a suplementação de altas doses de VD e redução da PA matutina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 normotensos.

**Palavras-chave:** Diabetes *mellitus*, vitamina D, pressão arterial.

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus is an endocrine disease highly associated to cardiovascular (CV) risk. Vitamin D (VD) deficiency has been associated to a burden of chronic diseases due to the presence of vitamin D receptors (VDR) through diverse human tissues such as smooth vascular muscle, endothelium, cardiomyocytes and juxtaglomerular cells. Some studies have suggested an inverse relationship between vitamin D levels and blood pressure. High mean blood pressure levels have been found in vitamin D deficient patients. Additionally, previous studies have suggested that the VD-VDR complex might act as a negative regulator factor over renin angiotensin system, which could be responsible for positive effects on blood pressure. The main objective of this study was to evaluate high doses vitamin D supplementation effects on blood pressure of normotensive T1DM patients. Our study was a prospective interventionist study in 35 T1DM patients. The patients with vitamin D lower than 30ng/ml received 10.000UI/daily and if was 30-60 ng/ml was given 4.000UI/daily. They made 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, glycated hemoglobin, creatin, lipids profile, PCRus, before and after 12 weeks. We found an expressing reduce of systolic and diastolic morning blood pressures ( $117 \pm 14$  vs  $112 \pm 14$ ,  $p < 0,05$ ;  $74 \pm 9$  vs  $70 \pm 10$  mmHg,  $p < 0,05$ , respectively) with no changes in order pressoric markers. Besides, we notice correlation between levels of VD after supplementation and diastolic morning blood pressure ( $r = -0,4$ ;  $p < 0.05$ ). In conclusion, our study suggest that was an association with supplementation of high doses of vitamin D and reduce of morning blood pressure in normotensives type 1 diabetes *mellitus* patients.

**Keywords:** Diabetes *mellitus*, vitamin D, blood pressure.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Diabetes *mellitus*

O diabetes *mellitus* é uma das doenças crônicas não transmissíveis de maior relevância no cenário mundial, pois sua incidência e prevalência continuam aumentando globalmente. Consiste em um distúrbio endócrino-metabólico crônico, resultado de uma perda progressiva de células pancreáticas e/ou de sua função, que caracteriza-se por hiperglicemia persistente (ADA, 2018; IDF; 2017; OMS, 2016; SBD, 2017).

Atualmente, estima-se que a população mundial de diabéticos está em torno de 424 milhões e que alcance 628 milhões em 2045 (Tabela 1). O Brasil é o quarto país com maior prevalência de diabetes no mundo. Estimou-se que existam 12,5 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil em 2017 (IDF, 2017).

TABELA 1- Dados epidemiológicos de Diabetes *Mellitus* no mundo

	2017	2045
<b>Adultos com diabetes</b>	424.9 milhões	628.6 milhões
<b>Crianças com DM1</b>	1.106.500	--
<b>Novos casos DM1</b>	132.600	--

Fonte: IDF, 2017

A classificação etiológica do diabetes *mellitus* sugerida pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) baseia-se na etiologia da doença e classifica em quatro grupos principais: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2 DM gestacional e outros tipos específicos de DM (Quadro 1). Ainda há duas categorias referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. O diabetes *mellitus tipo 2* corresponde a cerca de 90 -95% dos casos, os DM1 a cerca de 5-10% (ADA, 2018; SBD, 2017).



**Quadro 1 - Classificação etiológica do DM.**

	<b>DM tipo 1:</b>
<b>1</b>	- Tipo 1A: de ciência de insulina por destruição autoimune das células $\beta$ comprovada por exames laboratoriais; - Tipo 1B: de ciência de insulina de natureza idiopática.
<b>2</b>	DM tipo 2: perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina
<b>3</b>	DM gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio
<b>4</b>	<b>Outros tipos de DM:</b> - Monogênicos (MODY); - Diabetes neonatal; - Secundário a endocrinopatias; - Secundário a doenças do pâncreas exócrino; - Secundário a infecções; - Secundário a medicamentos.

DM: diabetes mellitus; MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young.

Fonte: adaptado de American Diabetes Association; 2017.3

Recentemente, Ahlqvist et al. (2018) estratificaram os pacientes diabéticos em cinco subgrupos de acordo com a progressão da doença e o risco de complicações: (1) diabetes autoimune severo; (2) diabetes com deficiência severa de insulina; (3) diabetes com resistência insulina severa; (4) diabetes relacionado a obesidade; e (5) diabetes relacionado a meia idade. Os indivíduos do subgrupo 3 apresentaram risco significativamente maior de doença renal diabética (DRD) do que os indivíduos estabelecidos nos grupos 4 e 5, apesar de terem sido prescritos tratamento de diabetes semelhante entre eles. Por outro lado, os indivíduos do subgrupo 2 apresentaram maior risco de retinopatia. Em apoio a essa subestratificação, as associações genéticas nos agrupamentos diferiram daquelas observadas no diabetes tipo 2 tradicional. Esta nova substratificação pode eventualmente ajudar a direcionar o tratamento

precoce aos pacientes que mais se beneficiariam, representando um avanço para a medicina de precisão em diabetes (AHLQVIST et al., 2018)

De acordo com ADA e a SBD, o diagnóstico de diabetes deve ser baseado na glicemia plasmática, de jejum ou de 2 horas após Teste Oral de Tolerância a Glicose com 75 gramas (TOTG), e pode também ser usada a hemoglobina glicada (HbA1C) (Quadro 2).

**Quadro 1 - Critérios diagnósticos de diabetes *mellitus* pela glicose e HbA1c.**

Glicemia plasmática de jejum  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L). Jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8h.\*

**OU**

Glicemia plasmática de 2h  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). O teste deve ser realizado de acordo com a descrição da OMS, usando uma sobrecarga oral equivalente a 75 g de glicose dissolvida em água.\*

**OU**

HbA1c  $\geq 6.5$  % (48 mmol/mol). O teste deve ser realizado em um laboratório usando um método certificado pelo NGSP<sup>1</sup> e padronizado pelo DCCT.<sup>2\*</sup>

**OU**

Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose plasmática aleatória  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L).

\*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o resultado deve ser confirmado repetindo o teste.

<sup>1</sup> National Glycohemoglobin Standardization Program. <sup>2</sup> Diabetes Control and Complications Trial

Fonte: ADA, 2018; SBD, 2017.

As complicações relacionadas ao diabetes são responsáveis por significativa morbidade e mortalidade, sendo, por isso, fatores muito impactantes na vida destes pacientes. Pesquisas que identifiquem variáveis e biomarcadores os quais se relacionem com complicações podem facilitar o entendimento dos riscos e, assim, ajudar a localizar os indivíduos que se beneficiariam de terapias particularizadas a fim de reduzir os malefícios que o DM causa à saúde (PAPATHEODOROU et al., 2018; SKYLER et al., 2017). A hiperglicemia, por meio de múltiplos mecanismos, ocasiona as complicações, logo o controle metabólico pode reduzir a incidência ou agravamento das complicações. Apesar das complicações agudas, cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH), continuarem como importantes causas de mortalidade, as complicações crônicas, principalmente as relacionadas ao acometimento cardiovascular decorrente da aterosclerose, têm assumido cada vez mais

relevância (ADVANCE, 2008; DE FERRANTI et al., 2014; LOTFY et al., 2017; MØLLER, 2016). As complicações microvasculares são retinopatia, nefropatia e neuropatia; as macrovasculares incluem as doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), e doença arterial periférica (DAP) (WHO, 2018).

Além disso, o diabetes tem sido responsabilizado por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de cânceres (SBD, 2017). O diabetes não é só um problema de saúde, é um flagelo social global, visto sua natureza crônica causadora de sofrimento pessoal e familiar (IDF,2017).

## 1.2 Diabetes *Mellitus* tipo 1

Diabetes *mellitus* tipo 1, também conhecido como diabetes autoimune, é uma doença crônica causada pela perda das células  $\beta$  pancreáticas, e que cursa com deficiência insulínica, levando à hiperglicemia (KATSAROU et al., 2017). É desordem, em geral, poligênica, relacionada a suscetibilidade genética, desregulação imunológica e exposição a gatilhos ambientais (ACHARJEE et al., 2013; ATKINSON, 2014). Todavia, sua etiologia não foi completamente elucidada, até agora, as causas levando ao diabetes tipo 1 têm sido categorizadas em três tipos: predisposição genética/fatores hereditários, infecções virais, e fatores ambientais (ACHARJEE et al., 2013).

Não há prevenção para o diabetes tipo 1 (DM1) e sua a incidência tem aumentado mundialmente, cerca de 3% a 5% por ano (ATKINSON, 2014; IDF,2017). É mais frequentemente diagnosticado em crianças, adolescentes e, em alguns casos, em adultos jovens, mas pode ocorrer em qualquer idade; afeta igualmente homens e mulheres (DANEMAN et al., 2006; IZE-LUDOW; SPERLING, 2005).

Onkamo et al. (1999) referem que no Brasil a incidência de DM1 é 7,6 /100.000/ano, aumentado particularmente em crianças menores que cinco (5) anos. Recente estudo de Mayer-Davis et al. (2017), nos Estados Unidos da América, estimaram um aumento na incidência anual de DM1 mais significativa no período de 2002-2012. A incidência de DM1 foi de 19,5/100.00/ano para 21,7 %/100.000/ano, aumento de 1,8 %, maior entre hispânicos do que entre não hispânicos brancos.

Subdivide-se o diabetes tipo 1, em DM tipo 1A quando se documenta a automunidade através da presença de autoanticorpos positivos laboratorialmente e DM tipo 1b quando essa não é evidenciada. Os principais são anti-ilhotas (ICA), anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (Anti-GAD 65), para as tirosinofosfatases IA-2 e IA-2b, e contra o antígeno Znt8A. E no DM tipo 1B (idiopático) onde não são encontrados marcadores de autoimunidade e ainda assim, há profunda insulinoopenia e dependência de insulina sem evidência de um defeito genético mitocondrial ou outro (LYRA et al., 2016; SBD, 2017; SPERLING et al., 2015). Esses anticorpos podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando se detecta hiperglicemia (BAEKESKOV et al., 1990; PALMER et al., 1983; SKYLER et al., 2017).

Estudos em portadores de DM1 demonstraram que a presença de dois ou mais autoanticorpos positivos em um indivíduo é um preditor de diabetes. Todavia, a taxa de progressão para diabetes, em pacientes com autoanticorpos positivos, depende da idade de instalação, do número, da titulação e da especificidade dos autoanticorpos. A elevação substancial da glicemia e da hemoglobina glicada precede a instalação clínica do diabetes, fazendo do diagnóstico possível antes da instalação da cetoacidose diabética (SKYLER et al., 2017).

Considerando o supradescrito, três estágios distintos de DM1 podem ser identificados (Tabela 2) e servem como guia para futuras pesquisas e possíveis intervenções clínicas precoces.

TABELA 2 - Estágios fisiopatológicos até aparecimento clínico do diabetes *mellitus* tipo 1.

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Estágio	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autoimunidade</li> <li>▪ Normoglicemia</li> <li>▪ Pré-sintomático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autoimunidade</li> <li>▪ Disglicemia</li> <li>▪ Pré-sintomático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Novo início de hiperglicemia</li> <li>▪ Sintomático</li> </ul>
Critério diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Múltiplos auto anticorpos</li> <li>▪ Sem alteração da glicemia de jejum (GJ) ou intolerância à glicose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Múltiplos auto anticorpos</li> <li>▪ Com alteração da glicemia de jejum (GJ) ou intolerância à glicose</li> <li>▪ Glicemia plasmática de jejum 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)</li> <li>▪ Glicose plasmática de 2h 140-199 mg/dL (7.8-11mmol/L)</li> <li>▪ Hemoglobina glicada 5.7-6.4 % (39-48 mmol/mol) ou aumento <math>\geq 10</math> % na glicada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sintomas clínicos</li> <li>▪ Diagnóstico pelos critérios padrão</li> </ul>

Fonte: ADA, 2018; SKYLER et al., 2017.

O DM1 é responsável por 90 % dos casos de diabetes em crianças e adolescentes (CRAIG; HATTERSLEY; DONAGHUE, 2009). Classicamente estes pacientes apresentam história de cetoacidose e iniciam insulina no diagnóstico da doença e, mantêm necessidades contínuas dessa medicação (CHEON et al., 2015).

No DM1 autoimune, ocorre a destruição imunomediada das células  $\beta$  das ilhotas de Langherans, resultando, em geral, em deficiência absoluta na produção de insulina. (ARCHARJEE et al., 2013). Descrito em diversas populações, o principal fator de risco para a autoimunidade de células  $\beta$  é genético, ocorre principalmente com haplótipos HLA-DR3-DQ2 ou HLA-DR4-DQ8, ou ambos, todavia um gatilho do ambiente é geralmente necessário (POCIOT E LERNMARK,2016; SBD, 2017).

Na maioria dos casos, a agressão inicial das células  $\beta$  ocorre indiretamente, ou seja, é imunomediada por autoanticorpos. A hiperglicemia permanente manifesta-se quando 90% das ilhotas são destruídas (ADA, 2018). Neste período, a 1ª fase de secreção de insulina em resposta à glicose é perdida, entretanto outros hormônios como o glucagon e a arginina podem estimular a liberação do peptídeo C, indicando massa residual de células beta funcionantes. O peptídeo C é o peptídeo de conexão entre duas cadeias de insulina na molécula de pró-insulina e é secretado na razão 1:1 molar com a insulina (FRANCO, 2014).

O tipo do autoanticorpo primeiramente presente depende do gatilho ambiental e de fatores genéticos. A doença é mais provavelmente desencadeada em uma idade precoce por autoanticorpos dirigidos principalmente contra a insulina ou ácido glutâmico descarboxilase, ou a ambos, e, mas raramente contra o antígeno das ilhotas-2. Após o aparecimento inicial de um desses biomarcadores de autoanticorpos, um segundo, terceiro ou quarto autoanticorpo contra o antígeno de ilhotas-2 ou o transportador de ZnT8 também pode aparecer (KATSAROU et al., 2017).

Em crianças com menos de cinco anos, o anticorpo mais acurado é o anti-insulina, já o anti-GAD 65 é quando o início da doença é acima dos 20 anos, esse último anticorpo pode persistir por mais tempo positivo (MARASCHIN et al., 2010). Quanto maior o número de anticorpos presentes e quanto mais elevados forem os títulos, maior a chance do indivíduo desenvolver a doença (SKYLER et al., 2017). Em crianças de três grupos pediátricos da Finlândia, Alemanha e Estados Unidos da América, o risco de progressão para DM1 a partir do momento da soroconversão positiva para os autoanticorpos, foi de cerca de 70 % dentro de 10 anos, e 84 % dentro de 15 anos nas crianças que desenvolveram mais que dois autoanticorpos (ZIEGLER et al., 2013).

O DM1 autoimune pode ter herança monogênica ou, mais frequentemente, poligênica. O DM1 poligênico (isolado ou associado a outras doenças autoimunes) é a forma mais prevalente. O DM1A pode fazer parte de síndromes raras em virtude de alterações monogênicas (gene regulador da autoimunidade (*AIRE*)) e mutações no gene *FOX-p3* (DIB, 2008). A forma poligênica do DM1 autoimune tem fortes associações com genes ligados ao HLA. 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*, do inglês *protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22*) (PUNALES et al., 2008; VON HERRATH, 2004).

O DM1 idiopático é responsável por 4 a 7 % dos pacientes com DM1 recém-diagnosticados, e inclui casos de deficiência absoluta de insulina que não são imunomediadas,

nem associadas ao HLA; pode incluir formas não clássicas como o diabetes fulminante e o diabetes do adulto com tendência a cetose (DATC) (DIB, 2008). Entre os pacientes que apresentam DM1B, os mais acometidos são os com ancestralidade individual africana ou asiática. A patogênese não está bem estabelecida, entretanto, foi referido que mutações no gene da insulina podem ocasionalmente ser encontradas em crianças jovens (MOLVEN et al., 2008).

Há ainda o diabetes autoimune latente em adultos (LADA, do inglês *latente autoimmune diabetes of adult*), trata-se de uma forma de DM autoimune em que a velocidade de destruição das células beta pancreáticas é mais lenta do que o habitual, menos associado à suscetibilidade do HLA, e com menor número de múltiplos anticorpos positivos, sendo o anti-GAD 65 o mais presente (LAUGESEN et al., 2015). Em geral, surge entre 30 e 50 anos de idade e representa cerca de 10 % dos casos de DM tipo 1 (NAIK; PALMER, 2003). O aumento da prevalência de obesidade na infância e adolescência e o diagnóstico mais precoce de DM1 têm levado ao aparecimento de jovens com características de DM2 com autoimunidade pancreática e esses pacientes têm sido denominados por alguns autores como diabetes autoimune latente em jovens (LADY do inglês *latente autoimmune diabetes of young*) (LAUGESEN et al., 2015).

A insulinoterapia é a base para o tratamento do DM tipo 1, enquanto que a orientação alimentar, a atividade física e o monitoramento glicêmico são parte na terapia dessa enfermidade (RASSI; SALES; SILVA, 2016). O objetivo do tratamento para o paciente com DM1 é manter a glicemia e HbA1c o mais próximo possível da normalidade, com o intuito de controlar a sintomatologia e prevenir as complicações agudas e crônicas associadas ao diabetes. A insulinoterapia é imprescindível para DM1 e deve ser instituída assim que o diagnóstico for realizado (RASSI; SALES; SILVA, 2016; DCCT, 1993).

O tratamento para os pacientes com DM1 deve evitar ao máximo ampla variabilidade glicêmica. O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina basal antes do café da manhã e antes do jantar, com três doses de insulina prandial (antes do café, almoço e jantar). Associado ao plano alimentar por contagem de carboidratos, torna-se possível que os pacientes com DM1 utilizem as doses de insulina rápida ou ultrarrápidas com base na ingestão alimentar de carboidrato (ADA, 2018).

Em 1993, foi publicado o estudo *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), com o acompanhamento de 1.441 pacientes com diabetes insulino dependentes, que comparou a frequência e evolução de complicações em grupo com controle convencional (uma ou duas injeções de insulina/dia) e outro com controle glicêmico intensivo (três ou mais aplicações de insulina/dia ou bomba de insulina). Evidenciou na terapia intensiva menor incidência neuropatia, nefropatia, e retinopatia, além da menor progressão desta última. Houve

maior incidência de hipoglicemia grave, e aumento de peso nos pacientes que receberam tratamento intensivo. Concluiu que o controle intensivo poderia reduzir o risco de complicações macrovasculares, porém que seriam necessários mais estudos para esta comprovação. Não houve significância estatística na diferença da taxa de mortalidade entre os grupos.

Após o DCCT, 93% dos seus participantes continuaram sendo acompanhados no estudo *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC, 2005), onde se confirmou que a terapia intensiva reduzia o risco de doença cardiovascular nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. Em 2016, o grupo publicou que os benefícios previamente descritos permanecem por mais de 30 anos (GUBITOSI-KLUG et al., 2017).

No DM1, as complicações agudas, cetoacidose diabética, hipoglicemia severa e a hiperglicemia crônica, na infância e adolescência, podem interferir na cognição e associar-se a danos no desenvolvimento e função cerebral. Adicionalmente, o descontrole glicêmico crônico, está relacionado a complicações micro e macrovasculares relevantes. O controle glicêmico meticuloso, é uma ferramenta essencial para a prevenção e particularmente em relação às complicações crônicas, é absolutamente relevante na progressão dessas condições (CAMERON, 2015; CAMPBELL et al., 2014).

Fatores como descontrole glicêmico, resistência insulínica, duração da doença, hipertensão arterial sistêmica, favorecem o surgimento de doença cardiovascular (DCV). A partir da quarta década de vida, homens e mulheres portadores de DM apresentam risco anual de 2 % para a ocorrência de eventos coronarianos. Além disso, o risco de evento cardiovascular é mais elevado se já houver, previamente, história de IAM (infarto agudo do miocárdio), AVE (acidente vascular encefálico), dentre outros (SBD, 2017). Por isso, há necessidade de aperfeiçoar o diagnóstico precoce e as opções de tratamento para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos portadores de DM1. Visto que apesar do controle glicêmico intensivo reduzir as complicações micro e macrovasculares, a maioria dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 permanece desenvolvendo essas complicações (KATSOURO et al., 2017).

Há uma coexistência frequente de hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* nos pacientes. Essas patologias, quando associadas, aumentam consideravelmente o risco cardiovascular dos pacientes e o risco de complicações e lesões em órgãos alvo. (TRUDEAU; GILBERT, 2018). Entre os fatores de risco para incidência de HAS em portadores de DM1 têm-se um controle metabólico inadequado, obesidade ou sobrepeso, além da predisposição genética. Em termos fisiopatológicos, se traduzem em uma hiperglicemia persistente, alteração do sistema renina-angiotensina-aldosterona e citocinas inflamatórias que atuam originando a hipertensão (DOWNIE; ULRICH; NOONE, 2018).



### 1.2.1 Comportamento da Pressão Arterial

A pressão arterial é variável ao longo das 24 horas. Na maioria das pessoas, aumenta lentamente durante o sono tardio, rapidamente no despertar da manhã e no começo da atividade diurna; exibe dois picos diurnos – ao amanhecer e início da tarde. (SMOLENSKY; HERMIDA; PORTALUPPI, 2017). Flutuações pressóricas são resultado de interações complexas entre influências comportamentais, ambientais, humorais, neurais centrais e/ou externas.

Bilo et al. (2018) afirmam que a elevação matutina da pressão está associada a eventos cardiovasculares como IAM, AVC, ou morte súbita. Há evidência de que tanto a variação pressórica de longo como de curto prazo estão associadas ao desenvolvimento, progressão e gravidade da doença cardíaca, vascular e danos nos órgãos renais e também com risco aumentado de eventos CV (cardiovasculares) e mortalidade, sendo fator de risco independente para DCV. (PARATI et al., 2013).

A variabilidade pressórica (ou variabilidade pressórica de curta duração) se refere à diferença entre os valores das médias pressóricas, do período diurnos (ao acordar) e noturnos (ao deitar). Embora não haja uma padronização oficial desses períodos, a maioria dos estudos se refere à variação da média da PA sistólica, todavia, a diastólica teria um fator preditivo mais forte para eventos cardiovasculares quando elas são comparadas entre si. Menores valores de PA noturna estão associados a menor risco cardiovascular (PARATI et al., 2015; STEVEN et al., 2016; TAYLOR et al., 2015).

A aferição da pressão tem grande relevância, especialmente em pacientes diabéticos, e neles deve ser medida, de rotina, a cada consulta. Crianças que tenham PA normal-alta (PA sistólica ou diastólica  $\geq$  percentil 90, para idade, sexo e altura) ou hipertensão (PA sistólica ou diastólica  $\geq$  percentil 95, para idade, sexo e altura), devem ser monitoradas por três dias diferentes a fim de se confirmar o diagnóstico de hipertensão (ADA, 2018).

De acordo com a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial Sistêmica, pode se classificar a HAS em estágios de acordo com a medição da PA casual ou no consultório, quando a PAS (pressão arterial sistólica) e a PAD (pressão arterial diastólica) situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA. Considera-se hipertensão se PAS  $\geq$  140 mm Hg e PAD  $\geq$  90 mm Hg (MALACHIAS et al., 2016).

Em grande parte das classificações se utilizada a medida na PA realizada no consultório. Todavia, fora do ambiente médico, existem outros métodos para aferição da PA, como a Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) e a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA) (MALACHIAS et al., 2016; WHELTON et al., 2017). A avaliação da pressão arterial fora do consultório, usando a monitorização ambulatorial ou residencial, é fortemente recomendada pela acurácia no diagnóstico, em muitos os casos suspeitos de hipertensão. Além do que, a variabilidade pressórica pode oferecer informação sobre prognóstico, independente da média da pressão arterial (STERGIOU et al., 2016). Por adicionar dados sobre comportamento pressórico a monitorização da pressão arterial ambulatorial (MAPA) tornou-se útil no diagnóstico e seguimento de indivíduos hipertensos, além do que, a alteração na variação circadiana adiciona risco para DCV (LA SIERRA et al., 2009; ZAWAGZKI, SMALL e GERIN, 2017).

No consenso Mexicano de HAS, Rosas-Peralta et al. (2016) referem que para execução da MAPA deve se usar somente dispositivos validados e padronizados, internacionalmente protocolizados, braçadeiras de tamanho apropriado, comparando os primeiros dados obtidos com o esfigmomanômetro ambulatorialmente, verificando que a diferença não seja maior que 6 mmHg, programar as leituras em intervalos não maiores que 60 minutos para obter um número adequado de valores e ter horas mais representativas, e instruir o indivíduo a realizar suas atividades cotidianas.

A MAPA é o método que permite o registro indireto e intermitente da PA durante 24 horas ou mais, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais durante os períodos de vigília e sono, a principal vantagem é a possibilidade de identificar alterações no ciclo circadiano da PA, principalmente alterações no período do sono, com importante valor prognóstico, considerando-se este método superior à monitorização da PA em consultório e a MRPA. Além disso, oferece um maior número de medidas obtidas, reflete as atividades usuais dos examinados, permite sensível redução do efeito de avental branco (EAB), e adiciona um maior engajamento dos pacientes com o diagnóstico (MALACHIAS et al., 2016; SALWA et al., 2014; SBC, 2011).

Há uma grande evidencia da relação entre os níveis da pressão arterial (PA) e o risco de complicações cardiovasculares. Todavia, nos últimos anos, estudos indicaram que esse risco pode não depender somente da magnitude da elevação da PA, mas também pela presença de outros fatores como a alteração da variabilidade pressórica, que estaria associada ao desenvolvimento e progressão de doenças cardíacas, vasculares e renais, assim como na incidência de eventos cardiovasculares e na mortalidade (PARATI et al., 2015).

A MAPA avalia a pressão arterial durante as 24h permitindo a análise de dados de variabilidade pressórica elemento importante e de significância clínica. Para avaliação da variabilidade pressórica diversos dados podem ser avaliados, como o descenso noturno (DN) e os desvios padrões da pressão arterial. O DN é definido como a diferença entre os valores da média da PA sistólica do dia pela da noite, expressa em porcentagem. Diversos estudos demonstraram que a elevação da pressão arterial durante a noite, de maneira negativa, impacta no sistema cardiovascular (BLOOMFIELD; PARK, 2015). Dependendo do tamanho da queda da PA noturna os pacientes são categorizados em quatro grupos: “*dippers*” (queda de 10 a 20% da PA durante a noite); “*non-dippers*” (0-10%), “*extreme dippers*” (>20%), e “*risers/inverse dippers*” (PA noturna mais elevada comparada ao período diurno) (SALWA et al., 2014).

Adicionalmente, De acordo com a 6ª Diretriz Brasileira de Monitorização Ambulatorial da PA, se utiliza a MAPA para cálculo do ascenso matinal, que é alcançado através da diferença entre PAS matutina (média das pressões das primeiras duas horas após o despertar) e a menor PAS durante o sono (média da PA mais baixa e das pressões imediatamente antes e após a mais baixa) (NOBRE et al., 2018).

Palatini et al. (2014) verificaram que a variabilidade noturna da PA, tanto sistólica como diastólica, foi fator preditor independente de todos os desfechos estudados (eventos cardiovasculares, todas as causas de morte, morte por doença cardiovascular), sendo a variação da PA diastólica a de maior impacto em relação a variação sistólica.

Hansen et al. (2010) ao analisarem os níveis pressóricos através da MAPA e outras covariáveis de cerca de nove mil pacientes de 11 populações, observaram que a VPA (variabilidade pressórica) pode ser um preditor significativo e independente de mortalidade e eventos cardiovasculares e cerebrais. Para a maioria dos desfechos clínicos nessas populações, a variabilidade real média na MAPA foi um melhor preditor, quando comparado com o desvio padrão através das 24 horas ponderado para o intervalo de tempo entre leituras consecutivas e com a média dos desvios padrão diurnos e noturnos ponderados para a duração do intervalo diurno e noturno. Isto pode ter ocorrido porque indivíduos com diferentes padrões e perfis de pressão arterial devem ter desvios padrões similares, mas variabilidades médias diferentes, sendo então este último, uma medida mais específica de VPA. Adicionalmente, aumentos na variabilidade pressórica estão associados com danos a órgãos relacionados a hipertensão, aumento de risco cardiovascular, independentemente de valores médios da PA e outras variáveis (STOLARZ-SKRZYPEK et al., 2010).

## 1.2.2 Pressão Arterial Sistêmica e o Diabetes

A elevação da pressão arterial em pacientes diabéticos está relacionada ao aumento da resistência vascular periférica (RVP), da expansão do volume e anormalidades no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). No DM, a elevação da pressão arterial habitualmente está associada à baixa atividade da renina, podendo surgir tanto por baixa síntese ou liberação de renina pelas células justaglomerulares, quanto por clivagem inadequada de pró-renina em renina ou ao aumento da resposta vascular resulta de ação da angiotensina II e da adrenalina. Tais anormalidades podem ser decorrentes da expansão de volume, da hiperglicemia presente ou de alterações metabólicas nas disfunções autonômicas (RODACKI; OLIVEIRA; MILECH, 2009).

Quanto às metas para a pressão arterial em pacientes diabéticos, foi verificado que o tratamento intensivo da hipertensão pressão arterial, com um alvo de pressão arterial sistólica (PAS) menor que 140 mmHg (para a maioria dos pacientes) reduz risco de complicações micro e macrovasculares. Uma meta mais baixa PAS < 130 mmHg é associada a um menor risco de infarto, retinopatia e albuminúria e deve ser aplicada para um grupo selecionados de indivíduos (BRUNSTROM; CARLBERG, 2016; EDMIN et al., 2015; PIEPOLI et al., 2016). A diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) em vista dos resultados de estudos clínicos e revisões sistemáticas recentes, optou por recomendar um alvo de PAS e PAD inferior a 130 por 80 mmHg, respectivamente, para pacientes com DM, se tolerado.

A presença de HAS, dislipidemia, obesidade, sedentarismo e tabagismo, são considerados fatores clássicos, sabidamente conhecidos por elevar o risco de DCV, tanto na população de diabéticos, quanto na de não portadores da doença Carvalho et al. (2015) e Siqueira et al. (2007). Mas é importante destacar que o diabetes aumenta substancialmente o risco de doença coronariana, taxa de mortalidade precoce e tardia pós-IAM, risco de insuficiência cardíaca congestiva, mesmo após ajuste para outros fatores de risco de DCV. Hiperglicemia e resistência à insulina interagem com a hipertensão e dislipidemia. Por isso, o tratamento ideal inclui tratamento intensivo visando à redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e controle da pressão arterial (BROWNLEE et al., 2016).

O estresse oxidativo e a inflamação são mecanismos chaves da disfunção endotelial e dano arterial, que ligam os fatores de risco para doença cardiovascular, micro e macroangiopatia, disfunção renal, isquemia cardíaca, e declínio cognitivo (PIETRIE, GUZYK;

TOUYZ, 2018). Doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são as principais causas de óbito entre as pessoas com DM, sendo as DCV responsáveis por aproximadamente metade dos óbitos por DM na maioria dos países (SBD, 2017).

O risco de morte por IAM é duas vezes maior em pacientes diabéticos do que em não diabéticos (BROWNLEE et al., 2016). O diabetes também é fator de risco para acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença microvascular, afetando significativamente a expectativa e a qualidade de vida. A hiperglicemia crônica, principal fator que desencadeia as complicações em longo prazo, promove a formação dos produtos de glicação avançada (AGEs), responsáveis por complicações macrovasculares. (FERREIRA et al., 2012; SBD, 2017).

O acometimento patológico do sistema nervoso no paciente com DM é muito amplo e, frequentemente, bastante grave (FOSS-FREITAS; MARQUES; FOSS, 2008). As complicações neurológicas do diabetes são resultado da entrada excessiva de glicose em células de tecidos como o neuronal e o endotelial (SCHMID, 2007). A neuropatia autonômica pode ser uma via através da qual a hiperglicemia elevaria os níveis de pressão arterial noturno (FELICIO et al., 2006).

A presença de neuropatia autonômica cardíaca (NAC) em pacientes com DM está associada a maior da mortalidade e incidência de complicações crônicas microvasculares do diabetes (ALMEIDA; CROSS; RODRIGUES, 2011). Adicionalmente, fator de risco independente para morte cardiovascular e infarto agudo do miocárdio silencioso (PADMINI, 2017; POP-BUSUI, 2010).

Em pacientes com DM de qualquer etiologia, a MAPA contribui para a avaliação de hipotensão, e auxilia no diagnóstico diferencial da hipoglicemia. Permite estratificar mais adequadamente os sujeitos estão em risco de desenvolvimento de complicações crônicas micro e macrovasculares (LEITÃO et al., 2007; SBC 2011). Identificar o descenso noturno, que pode não ocorrer em pacientes com diabetes principalmente se houver disfunção autonômica ou doença renal do diabetes associada, eleva significativamente o risco de evento CV como o IAM e AVE (RODAKI; OLIVEIRA; MILECH, 2009).

Ge et al. (2016) demonstraram que a PAS e a severidade das alterações nos perfis de pressão sanguínea foram significativamente e independentemente associadas com neuropatia autonômica do diabetes, respectivamente. Chang et al. (2018) verificaram que nos pacientes DM2 com hipotensão ortostática, o ciclo circadiano da pressão arterial (PA) usualmente exibia o padrão de pressões arteriais noturnas mais elevadas do que durante o dia, e eram o grupo com maiores taxas de mortalidade, eventos cardíacos e cerebrovasculares.

Em indivíduos não diabéticos, predomina o tônus vagal, com diminuição do tônus parassimpático a noite, em associação com pressão arterial (PA) noturna reduzida. Em pacientes com NAC por diabetes, esse padrão está alterado, resultando em predominância da atividade do tônus simpático durante o sono com subsequente hipertensão noturna, também conhecida como “*non-dipping and reverse dipping*” (SBD, 2017).

Em pacientes com DM1, a neuropatia pode levar a anormalidades na resposta a estimulação simpática na vascularização coronária, que se manifesta clinicamente como taquicardia ou bradicardia persistente, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática (um decréscimo na pressão sistólica ou diastólica maior que 20 ou 10 mmHg, respectivamente, sem aumento da FC apropriado), perda do descenso noturno e infarto agudo do miocárdio assintomático (ADA, 2018; DE FERRANTI et al., 2014).

Cobuz (2009) afirma que, em pacientes portadores de DM1, o aumento da pressão sistólica noturna é a primeira manifestação detectável de desordens na regulação da PA nesses indivíduos. Sugere-se que o pobre controle metabólico poderia ser o mecanismo responsável pela elevação dos níveis de pressão arterial durante o sono. Felício et al. (2006), demonstraram que indivíduos com pior controle glicêmico possuem níveis mais elevados de PA durante o sono. No que concerne ao padrão vigília-sono, as alterações podem correlacionar-se com presença de microalbuminúria e aumento de risco cardiovascular (DELANEY et al., 2009; LEITÃO et al., 2007; SBC, 2011). Pop-Busui (2009) evidenciou que pacientes com terapia glicêmica intensiva apresentam menos NAC.

Há maior risco do desenvolvimento de complicações microvasculares em pacientes portadores de DM tipo 1 que apresentem comprometimento da regulação da PA noturna. Recentemente, Dost et al. (2017) relataram que a variabilidade pressórica é um importante fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Analisando a MAPA em crianças com DM1, demonstrou-se que esses pacientes possuem aumento na variabilidade da PA, avaliada através da flutuação maior ou igual a dez desvios-padrões nos valores de PA. A variabilidade pressórica diurna foi maior em todos os parâmetros de PA em comparação à variabilidade noturna e a variabilidade da PA sistólica foi maior que a variabilidade diastólica. Os autores correlacionam uma progressão da doença com rigidez arterial e PA. Após o início do diabetes, as alterações relacionadas à ausência insulínica promovem disfunção endotelial, estresse oxidativo e produtos finais da glicação se combinam para levar a mudanças estruturais na estrutura e função de elementos como colágeno e elastina, resultando na perda da elasticidade vascular e levando às alterações na variabilidade pressórica (DOST et al, 2017; 2014).

Particularmente no DM1, a incidência de HAS aumenta com a duração da patologia, aparecendo em 5 % dos pacientes após a primeira década do DM e 70 % após quatro décadas de convivência com a doença (SBC, 2016). O tratamento do diabetes e da hipertensão arterial sistêmica reduz o risco de complicações cardiovasculares (EMDIN et al., 2015). Um controle intensivo da hiperglicemia diminuiu a incidência de doenças cardiovasculares (PIEPOLI et al., 2016). Somado a isso, o controle da hipertensão representa meta prioritária para a redução de risco cardiovascular e renal em pacientes diabéticos (SBD, 2017).

### 1.3 Vitamina D

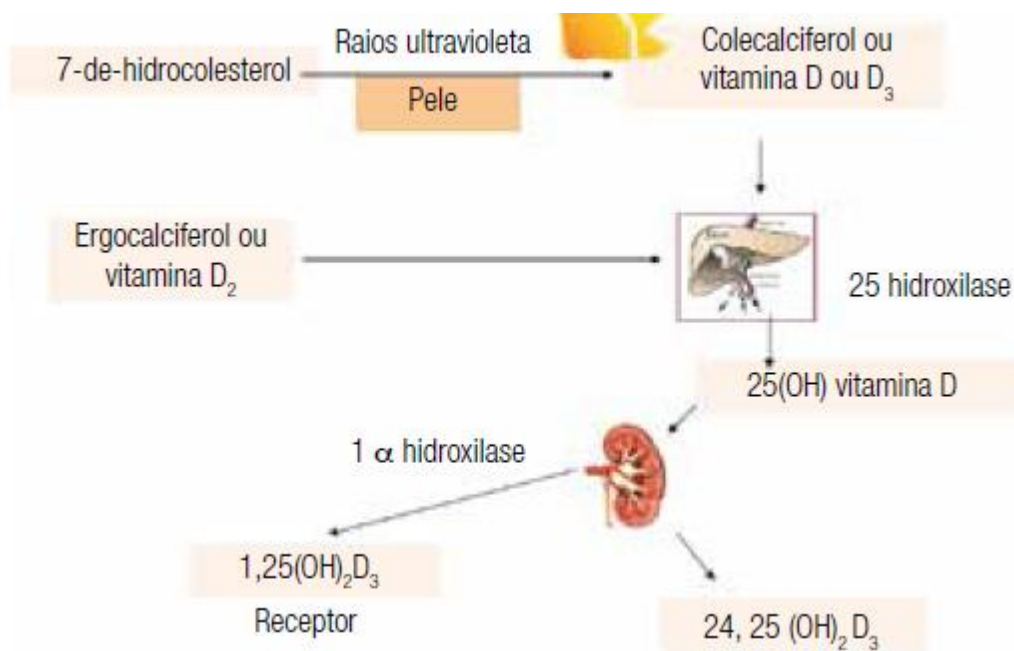
A vitamina D é única entre as vitaminas, pois funciona como um hormônio e pode ser sintetizada na pele a partir da exposição à luz solar. Além dos seus efeitos no metabolismo do fósforo e cálcio, evidências recentes correlacionam níveis insuficientes de vitamina D com um risco aumentado de desenvolvimento de outras–doenças não ósseas (ALVES et al., 2013). Estudos populacionais brasileiros demonstram que a prevalência da hipovitaminose D no Brasil é elevada (FERREIRA et al., 2017).

A expressão vitamina D (VD) representa um grupo de moléculas secosteróides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) interligadas através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas que acontecem em células de diferentes tecidos. Nesta denominação ampla abrangem-se tanto a  $1\alpha,25$ -diidroxivitamin D ou calcitriol, os seus precursores (entre eles a vitamina D3 ou colecalciferol, vitamina D2 ou ergosterol e a 25-hidroxivitamin D ou calcidiol) e os produtos de degradação, os quais ainda podem manter alguma atividade metabólica. A  $1,25$ -(OH) $2$ D é a forma ativa do hormônio da vitamina D (BARRAL; BARROS; ARAÚJO, 2007; CHRISTAKOS, 2016; NORMAN; BOUILLON, 2010).

O sistema endocrinológico da vitamina D é formado por um conjunto de secosteroides: a forma ativa da vitamina D, seus precursores e metabólitos, sua proteína transportadora (DBP), seu receptor nuclear (VDR) e as enzimas do complexo do citocromo P450 envolvidas nos processos de ativação e inativação dessas moléculas. Os efeitos biológicos da VD são mediados pelo seu receptor nuclear VDR, um fator de transcrição ativado por ligante, presente em diversas células humanas (CASTRO, 2011; MAEDA et al., 2014).

A maior fonte de vitamina D está na síntese na epiderme. Apenas pequenas quantidades desta vitamina são encontradas em alguns alimentos, limitando a disponibilidade da vitamina

D na dieta seja limitada. A vitamina D<sub>3</sub> é produzida na pele por uma reação mediada pelos raios ultravioleta B (UVB) cujo comprimento de onda está situado na faixa de 290-315 nm. Essa reação é fotolítica, não enzimática, e converte 7-diidrocolesterol em pré-vitamina D<sub>3</sub>. A pré-vitamina D<sub>3</sub> sofre outra reação não enzimática, a qual produz na pele uma isomerização dependente da temperatura, que converte esse intermediário em vitamina D (ou colecalciferol), o qual é transportado para o fígado pela DBP. No fígado ocorre uma hidroxilação do carbono 25 (CYP27B1) com a formação de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D), por um processo que não é estritamente regulado, pois ocorre sem controle, e é dependente da combinação de suprimentos cutâneos e dietéticos da vitamina D (BIKLE, 2014; FERREIRA et al., 2017; HOLICK et al., 2011; KIMBAL, FULEIHAN; VIETH, 2008; MAEDA et al., 2014).



Fonte: MAEDA *et al.*, 2014

**Figura 1** – Fotossíntese de vitamina D

Depois da etapa hepática, a 25(OH)D é transportada para os rins também pela DBP, onde ocorre a conversão em calcitriol ou 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Este é o metabólito mais ativo e é responsável por estimular a absorção de cálcio e fósforo pelo intestino (Figura 1) (CASTRO, 2011). A hidroxilação no rim é estimulada pelo PTH e suprimida pelo fósforo e pelo FGF-23. A produção de calcitriol é controlada estreitamente por retroregulação, de modo a influenciar



sua própria síntese pela diminuição da atividade da  $1\alpha$ -hidroxilase. Ainda é responsável por acelerar sua inativação pela conversão da 25(OH)D em 24,25(OH) $_2$ D. Esse mecanismo reflete uma ação direta da 1,25(OH) $_2$ D nos rins, porém há ainda uma ação inibitória sobre a produção de PTH nas paratireóides (MAEDA et al., 2014). A  $1\alpha$ -hidroxilase também pode ser encontrada em outras células e tecidos, tais como pele, próstata, mama, intestino, pulmão, célula  $\beta$  pancreática, monócito e células da paratireóide. A 1,25(OH) $_2$ D também pode ser sintetizada localmente por essas células e tecidos (HOLICK et al., 2011).

O VDR pertence à superfamília dos receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteroides, ácido retinóico, hormônio tireoideano e VD. Após a ligação da 1,25(OH) $_2$ D com o VDR, este interage com o receptor do ácido retinóico (RXR), formando um complexo heterodimérico (RXR-VDR) que, por sua vez, se liga a sequências específicas do DNA, conhecidas como elemento responsivo à VD (VDRE, do inglês *vitamin D response element*) (HOLICK et al., 2011).

Os principais órgãos-alvo para a 1,25(OH) $_2$ D são o intestino, o osso, as glândulas paratireóides e o rim. É um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e para o desenvolvimento de um esqueleto saudável. Entretanto, receptores deste hormônio podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo, devido a isso, outras ações sistêmicas têm sido associadas a ele (HOLICK et al., 2011; MAEDA et al., 2014; NORMAN; BOUILLON, 2010; PEDROSA; CASTRO, 2005).

A vitamina D exerce uma ação endócrina sobre as células do sistema imunológico, gerando efeitos anti-inflamatórios e imunorregulatórios. Os mecanismos subjacentes ao papel da vitamina D na autoimunidade não estão completamente elucidados. Acredita-se que apresenta ação imune, sobretudo, nos linfócitos T, bem como na produção e na ação de diversas citocinas. Estudos atuais têm relacionado a deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, entre elas o diabetes *mellitus* insulino-dependente (AURIZIO et al., 2015; MARQUES et al., 2010).

De acordo com Lichtenstein et al. (2013), as necessidades de vitamina D são de 600 UI/dia para pessoas de 1-70 anos e de 800 UI/dia para pessoas acima de 70 anos, desde que haja um nível mínimo de exposição ao sol. Os níveis séricos de vitamina D são influenciados por diversos fatores, como a obesidade, exposição solar, atividade física, estado nutricional, pigmentação da pele e medicações.

Já de acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, entre 9-18 anos as necessidades diárias de vitamina D são de 600 UI/dia para a população em geral, e de

600-1000 UI/dia na população de risco, para adultos de 19-70anos esses valores são de 800UI/dia e 1500-2000 UI/dia, respectivamente (MAEDA et al., 2014).

O nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) é o melhor indicador do conteúdo corporal de vitamina D ao refletir a vitamina obtida a partir da ingestão alimentar e da exposição à luz solar, bem como a conversão de vitamina D a partir dos depósitos adiposos no fígado (ALVES et al., 2013). É a forma circulante mais estável e predominante, sendo considerado o melhor marcador do *status* de vitamina D e tem meia vida sérica de três semanas (HOLICK et al., 2011; MAEDA et al., 2014).

Vale ressaltar que a medida de 25(OH)D representa melhor a verificação do estoque de VD do que sua função. Em condições fisiológicas, 95 % do total de VD circulante corresponde a 25(OH)D. A concentração varia conforme a pigmentação da pele, a região geográfica, estações do ano, o uso de roupas e de protetor solar, a poluição e as fontes alimentares (NORMAN; BOUILLON, 2010; PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

Não existem evidências para solicitação do nível sérico de 25(OH)D para a população adulta sem comorbidades, portanto a triagem populacional indiscriminada não está indicada. As principais indicações clínicas para solicitação do nível sérico de 25(OH)D são os grupos de risco para hipovitaminose D, baseadas em dados de história clínica, exame físico e exames complementares (FERREIRA et al., 2017).

Os principais grupos de risco para hipovitaminose D são: diabéticos, idosos (acima de 60 anos); indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contra indicação à exposição solar; pessoas com fraturas ou quedas recorrentes; gestantes e lactantes; portadores de osteoporose ou doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo; indivíduos com doença renal crônica; síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal; além dos que fazem uso de medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes (FERREIRA et al., 2017).

Nos últimos anos, inúmeros artigos têm afirmado que uma grande parcela da população global é “deficiente” em VD (CASHMAN et al., 2016). A maioria das evidências baseia-se em um de dois fatos: muitos indivíduos têm níveis de 25 OHD abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L), nível o qual o *Institute of Medicine* (IOM) estimou em 20 ng/mL como apropriado (ROSS et al., 2011); ou no fato que a suplementação diária de doses habituais de colecalciferol geralmente fracassa em atingir níveis de 25(OH)D acima de 20 ng/mL (CASHMAN et al., 2016). Segundo Manson et al. (2016) tais conclusões estão baseadas em má interpretação e má aplicação dos valores de referência do IOM que estimam que metade da população precise de um nível sérico

de até 16 ng/mL de vitamina D – o equivalente à absorção entre 400 e 600 unidades do micronutriente por dia, dependendo da faixa etária. De acordo com o IOM, para garantir que a outra metade da população, que precisa mais do que isso, seja contemplada, foi fixado como nível mínimo de VD um valor mais alto, acima de 20 ng/mL, equivalente à absorção de 600 a 800 unidades do micronutriente, dependendo da idade; esse valor garantiria que as necessidades de até 97,5 % da população fossem contempladas (ROSS et al., 2011).

Em contrapartida, outros autores relatam que para correção do hiperparatireoidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas, e máxima absorção de cálcio, o melhor ponto de corte de 25(OH)D é 30 ng/mL (75 nmol/L) (MAEDA et al., 2011). As concentrações abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas por muitos como hipovitaminose D (HOLICK et al., 2011).

De acordo com o Posicionamento Oficial sobre Vitamina D do Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral (2017), aos valores ideais da 25(OH)D para a população deverá ser estratificado de acordo com a idade e as características clínicas individuais: acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos); entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco (supracitado) e acima de 100 ng/mL configura risco de toxicidade e hipercalcemia.

Um único valor de corte padrão para avaliar o status da VD gera problemas se aplicado para todos os laboratórios e todos os métodos (MAEDA et al., 2014), considerando que existem diferenças na extração da vitamina D de sua proteína ligadora, na medida cruzada de 25(OH)D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> e de outros metabólitos, além da falta de padronização dos ensaios (ONG et al., 2012). Por esses motivos, foram criadas ferramentas de controle de qualidade como o DEQAS (*International Vitamin D External Quality Assessment Scheme*) na tentativa de diminuir essas variações na análise dos dados (CARTER et al., 2010).

Os principais métodos para mensuração da 25(OH)D são: ensaios competitivos que utilizam proteínas ligadoras da vitamina D (VDBP) ou anticorpos anti-25(OH)D, incluindo radioimunoensaio e ensaios enzimáticos, quimioluminescentes ou eletroquimioluminescentes; métodos cromatográficos, como a cromatografia líquida de alta performance com detecção ultravioleta ou acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS, do inglês *Liquide Chromatography-mass spectrometry*). A LC-MS/MS é considerada o padrão ouro para a mensuração da 25(OH)D, por apresentar menor interferência analítica e medir de forma direta a vitamina D (FERREIRA et al., 2017). Procura-se melhoria na comparabilidade entre os resultados obtidos com diferentes metodologias. Qualquer que seja o método empregado é fundamental uma definição precisa da faixa de normalidade (BARAKE et al., 2012). Ressalta-

se também que a variabilidade intraindivíduo pode ser de 12,1 a 40,3 % (VILJOEN et al., 2011).

As condições clínicas que interferem nos níveis séricos de 25(OH)D são altamente dependentes de fatores ambientais e do estilo de vida, particularmente da exposição aos raios UVB. Polimorfismos no gene da *CYP27B1*, que codifica a 1 $\alpha$ -hidroxilase, mostraram forte correlação com variações nas concentrações da 25(OH)D. A DBP é o principal transportador de metabólitos da vitamina D, sendo seu genótipo preditor de concentrações séricas da 25(OH)D. Certos polimorfismos podem ser mais eficientes na ligação, ativação e metabolismo da VD e então interferir em seus níveis circulantes (POWE et al., 2014).

Não está indicada suplementação generalizada de vitamina D para toda a população. Os benefícios da administração de vitamina D são mais evidentes principalmente nas populações com risco para deficiência (MAEDA et al., 2014). De maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/ semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas (HOLICK et al., 2011).

Em nosso meio, a forma mais disponível de VD para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou vitamina D3 e este é o metabólito que tem se mostrado mais efetivo (MAEDA et al., 2014). O nível máximo tolerado de ingestão diária de colecalciferol para atingir níveis de 25(OH)D de aproximadamente 20 ng/mL é 4000 UI, segundo o IOM (ROSS et al., 2011). Doses diárias de até 10.000 UI por cinco meses não induziram sinais de toxicidade, os quais são representados por hipercalcemia e hipercalcúria. Concentrações tóxicas de 25(OH)D (> 90 ng/mL) são raramente alcançadas com as doses habituais (MAEDA et al., 2014).

Em uma revisão sistemática, Autier et al. (2014), verificaram que estudos documentaram relação inversa entre os níveis de 25(OH) e doença cardiovascular, lipídios séricos concentrações séricas, marcadores séricos de inflamação, glicose distúrbios do metabolismo, ganho de peso, doenças infecciosas, transtornos de humor, porém estudos que envolviam a suplementação apresentaram pouco ou nenhum efeito sobre esses distúrbios.

As ações mais conhecidas e estudadas da VD estão relacionadas ao metabolismo ósseo, onde seu papel é crucial, participando da absorção intestinal do cálcio, função muscular, modulação da secreção de PTH e função das células ósseas (CASTRO, 2011; MAEDA et al., 2014). O papel da VD em desfechos não ósseos ocorreu após a descoberta do VDR em tecidos não envolvidos no metabolismo do cálcio. Há estudos em relação às vias regulatórias, novos fatores de transcrição e modificações epigenéticas envolvidas na mediação das diversas respostas biológicas relacionadas a VD, é provável que revelem que os mecanismos pós-

transcricionais também como um mecanismo importante de controle da expressão de proteínas-alvo da vitamina D. Entretanto, atualmente, o impacto da VD em desfechos tais como mortalidade, risco cardiovascular, câncer e doenças autoimunes, como o diabetes *mellitus* tipo 1, ainda é motivo de controvérsia (BOLLAND et al., 2014; CHRISTAKOS et al, 2016 ; TIZAOUI et al, 2014).

#### 1.4 Diabetes e Vitamina D

De acordo com Saki et al. (2017) pode haver conexão entre a deficiência de vitamina D e o DM tipo 1, e a possibilidade de suplementação dessa vitamina reduzir o risco de diabetes. A deficiência de vitamina D pode predispor à intolerância à glicose, a alterações na secreção de insulina, o que pode estar associado a presença do receptor de vitamina D em diversas células e tecidos, incluindo células- $\beta$  do pâncreas, no adipócito e no tecido muscular (SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

A deficiência de vitamina D está associada à diminuição da liberação de insulina, resistência à insulina em estudos experimentais e epidemiológicos. Estudos em animais mostram que  $1\alpha, 25$ -di-hidroxitamina D3 ( $1,25$  (OH)  $2D_3$ ) estimula a célula  $\beta$  pancreática a secretar insulina. A relação entre deficiência de vitamina D e resistência insulínica pode se dá pela inflamação, uma vez que está associada a marcadores inflamatórios. Além disso, polimorfismos genéticos relacionados à vitamina D podem predispor controle glicêmico prejudicado associado a hipovitaminose. Estudos epidemiológicos mostraram uma associação entre baixa concentração sérica de 25-hidroxitamina D3 ( $25$  (OH)  $D_3$ ) e um risco aumentado para a síndrome metabólica e diabetes (LIPS et al., 2017).

Estuda-se o papel da vitamina D no mecanismo de doenças cardiovasculares, corrobora para isso a evidencia do gene VDR e  $1\alpha$ -hidroxilase foram detectados nos vasos capilares cutâneos, endotélio, músculos lisos vasculares, miócitos e fibroblastos cardíacos, o que justificaria influência da vitamina D na expressão de genes relacionados às paredes vasculares (GRUBER, 2015).

Segundo Zierold, Mings e DeLuca (2003), os prováveis mecanismos envolvidos no controle da síntese e secreção da insulina envolveriam a modulação do influxo e da reserva de  $Ca^{2+}$  no citosol, por mecanismos rápidos não genômicos do VDR na membrana das células beta

pancreáticas, facilitando a clivagem da próinsulina em insulina pelas endopeptidases cálcio-dependentes e estimulando a exocitose dos grânulos de insulina. A 25(OH)D pode atuar nesses mecanismos, pois no tecido pancreático está presente o VDR, além de proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D (BLAND et al., 2004).

Adicionalmente, a VD também contribui para a sensibilidade insulínica por ativar a transcrição do gene do receptor de insulina e os receptores ativados pelo proliferador de peroxissomo (*PPAR-d*, do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor delta*). Este último induz a expressão de genes mitocondriais envolvidos com a fosforilação oxidativa e com a captação de glicose mediada pela insulina. Assim, o *PPAR-d* está relacionado com o controle glicêmico e com a sensibilidade à insulina (PITTAS; DAWSON-HUGHES, 2010).

Por tudo isso, o gene do *VDR* tem sido investigado como um gene candidato no DM, impactando na susceptibilidade ao DM1 e em suas complicações. Entretanto, os trabalhos publicados são inconsistentes, possivelmente devido as diferenças étnicas das populações analisadas, ou devido diferenças na exposição à radiação ultravioleta em diferentes regiões (PONSONBY et al., 2008). Dados sugerem que posições de ligação genômicas *VDR* são altamente expressas próximas a genes envolvidos com risco de DM1 (RAMAGOPALAN et al., 2010). Além disso, a prevalência de certos polimorfismos do gene *VDR* tem sido associado a susceptibilidade de DM1 em populações do Uruguai (*FokI* (C/T rs2228570)), sul da Croácia (*Tru9I* (G/A rs757343)), Japão (*BsmI* (A/G rs1544410)), Grécia *FokI*, *BsmI*, *ApaI* (C/T rs7975232) e *TaqI* (T/C rs731236)), Alemanha e Índia (*BsmI*) (THRAIKILL; FOWLKES, 2013).

Miettinen et al. (2015) sugeriram que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genótipos maternos em *VDR* podem influenciar o ambiente intra útero e, assim, contribuir para a programação precoce do diabetes tipo 1 no feto, porém que possivelmente os efeitos sejam relevantes apenas na presença de insuficiência de vitamina D materna durante a gestação.

No Brasil, Mory (2008) não mostrou diferenças nas frequências do polimorfismo *FokI* entre os indivíduos com DM1 e grupo controle, contudo nestes indivíduos com DM1 a associação com o genótipo de risco (homozigose ou heterozigose) desses polimorfismos indicou tendência à menor função residual da célula  $\beta$  pancreática e, na presença do polimorfismo *BsmI*, observou-se maior idade ao diagnóstico do DM1. Essas associações podem contribuir para a heterogeneidade dos resultados encontrados nos estudos que avaliam as relações da vitamina D com o DM1 principalmente em populações miscigenadas como as brasileiras (Santos et al., 2010).

Em relação a cadeia de ativação da VD, esta é facilitada pela enzima 1-alfa-hidroxilase, codificada pelo gene da *CYP27B*. Polimorfismos nesse gene foram descritos como estando associados com um aumento no risco de desenvolvimento de DM1. Acredita-se que esse polimorfismo poderia potencialmente levar a uma redução da expressão da 1-alfa-hidroxilase, diminuição na produção da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e, em última análise, ao aumento no risco de desenvolver o DM1 (BAILEY et al., 2007; LOPEZ et al., 2004).

Adicionalmente, foi demonstrado por meio de estudos em animais que ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias da VD reduzem a insulinite autoimune do DM1 (MAEDA et al., 2014). A VD parece suprimir a capacidade antigênica dos macrófagos, inibir maturação da célula dendrítica, modular o desenvolvimento do linfócito CD4 e inibir a produção de citocinas como interferon (IFN) e interleucina-2 (IL-2). Essas citocinas são conhecidas por ativarem macrófagos e células T citotóxicas, que levam à destruição das ilhotas pancreáticas (DANESCU; LEVY; LEVY, 2009).

Distribuições geográficas de doenças dentre elas, o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM) se sobrepõem a regiões caracterizadas por produção limitada de vitamina D (latitude e horas de luz solar) (KIMBALL et al., 2008). Uma relação entre DM1 e deficiência de VD foi reportada (LUONG; NGUYEN; NGUYEN, 2005). Dados epidemiológicos demonstraram que populações de países com alta prevalência de DM1 são comumente deficientes em VD (FRONCZAK et al., 2003). Além disso, as crianças com deficiência de vitamina D apresentam um aumento de 2,4 vezes no risco de desenvolver DM1 (MAEDA et al., 2014).

No estudo EURODIAB, em 1999, foi observada uma redução no risco de desenvolver DM1 em 33 % nas crianças suplementadas com colecalciferol, assim como a suplementação materna também demonstrou um efeito protetor ao recém-nascido (EURODIAB SUBSTUDY 2 STUDY GROUP et al., 1999). Em um estudo de coorte com 10.366 crianças a suplementação de vitamina D com doses diárias de 2.000 UI foi associada a redução de 78 % no risco de desenvolver DM1, quando comparada a doses habituais de 400 a 800 UI (HYPPONEN et al 2001). Além disso, uma metanálise de 4 estudos com um total de 1.429 casos e 5.026 controles demonstrou que crianças que receberam suplementos de VD apresentaram redução de 29 % no risco de desenvolver DM1, em comparação com aquelas que não foram suplementadas. E uma redução na dose de insulina foi observada em adultos submetidos a suplementação de calcitriol (ZIPITIS; AKOBENG, 2008).

Saki et al. (2017) concluíram que a deficiência de vitamina D era mais prevalente em crianças com DM1, principalmente naquelas com desenvolvimento precoce da doença e Kelishadi et al. (2014) realizaram ensaio clinico randomizado com administração de 300.000

UI de vitamina D, e evidenciaram concentrações séricas de insulina e triglicérides, bem como sinais de resistência insulínica significativamente menores associados a suplementação.

Dessa forma, existem evidências sugerindo que a VD tenha um papel na prevenção e no tratamento do DM1, por meio da sua ação no sistema imune, na secreção e na resistência insulínica. Entretanto, estudos mais aprofundados, em grandes populações, são necessários para elucidar melhor os mecanismos de ação e as doses necessárias desta vitamina para obtenção de benefícios (MAEDA et al., 2014).

### **1.5 Diabetes X Pressão Arterial Sistêmica X Eventos Cardiovasculares X Vitamina D**

A deficiência de vitamina D tem sido relacionada com o desenvolvimento de diversas doenças endocrinometabólicas e cardiovasculares, podendo ser justificado pela presença dos receptores de vitamina D em diversos tecidos, incluindo o músculo liso vascular, endotélio e cardiomiócitos, e células justa-glomerulares. (VAIDYA e FORMAN, 2014; WANG et al., 2008; RAFAELLI et al., 2015).

A elevação da pressão arterial está principalmente relacionada à ativação inadequada do sistema renina-angiotensina-androsterona. Estudos sugeriram que o complexo vitamina D-VDR possa atuar como um fator de regulação negativo do sistema renina-angiotensina-aldosterona, no aparelho justaglomerular, podendo exercer efeitos positivos sobre o comportamento da pressão arterial e no tecido cardíaco, e esse possa ser o principal mecanismo para diminuição da PA pela vitamina D. Pesquisas encontraram médias de PA maiores em pessoas deficientes de VD. Apesar disso, embora em menor número, estudos epidemiológicos encontraram níveis pressóricos mais elevados associados maiores médias de VD. Por esses resultados controversos, se estuda a possibilidade de ação de vitamina D estar relacionada a ancestralidade e com alterações genéticas que possam responder a diferença na relação da VD com a PA entre populações (JEONG et al., 2017; LEGARTH et al., 2018; NAYAK e RAMNANANSINGH, 2016; VIMALESWARAN et al., 2014; SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

Diversos estudos avaliaram a relação da vitamina D com níveis pressóricos. Níveis mais baixos de PAS e PAD foram encontrados em pacientes com vitamina D mais elevada, somado ao maior risco de desenvolver HAS em pacientes com menores médias de vitamina D.



Moreira (2017), em pesquisa realizada em Porto Alegre, evidenciou que a deficiência de vitamina D foi altamente prevalente com HAS e DM 2, e associada com elevada PAS na MAPA (JEONG et al., 2017; FORMAN et al., 2007; FORMAN et al., 2008; SCRAGG et al., 2004).

Estudo prospectivo de com quatro anos de seguimento verificou que a incidência de hipertensão arterial foi três vezes maior em mulheres com 25-OH-VD <15ng/mL (FORMAN et al, 2007). Somado a isso, Miller et al. (2017) avaliaram o MAPA de pacientes diabéticos após a suplementação de vitamina D por oito semanas e encontraram redução na PA sistólica 24h (-5,1 vs. -0,9 mmHg; P=0,025), PA sistólica na vigília (-6,3 vs. -0,3 mmHg; P=0,023), PA diastólica na vigília (-4,9 vs. -0,1 mmHg; P=0,006) e PA sistólica no sono (-5,4 vs. -3,6 mmHg; P=0,05).

Além de atuar na renina, a vitamina D também influencia a função vascular, pesquisas relevantes evidenciaram a ação benéfica da VD sobre o controle glicêmico e pressórico global, e estudos adicionais sobre essa vitamina também a relacionaram com a variabilidade pressórica, por isso sugerem interesse sobre um potencial papel, nível de VD que se correlacionaria com desfechos não esqueléticos desse hormônio (DI FLAVIANI et al., 2011; GORDIN et al., 2008; SINGH et al., 2016; SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

A pressão arterial é influenciada pelo sistema nervoso autonômico. Pesquisas aventam o efeito da vitamina D sobre o sistema nervoso autônomo, agindo como um modulador entre sistema nervoso simpático e parassimpático. Associando a hipovitaminose com disfunção autonômica. Verificou-se que o sistema simpático influencia na pressão matutina, já descrita como provável fator de risco para eventos cardiovasculares (BILO et al, 2018, WADHWANIA, 2017).

Apesar dos dados sobre o efeito da suplementação de vitamina D na pressão arterial de diabéticos ainda serem inconclusivos, e até conflitantes, devido aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos espera-se que a vitamina D possa atuar gerando benefícios no comportamento pressórico especialmente no grupo de diabéticos, visto que nesses pacientes o sistema de renina tem um importante papel regulador na pressão arterial.

O diabetes aumenta o risco de eventos cardiovasculares, que são causa de elevada morbimortalidade nesses pacientes (SBD, 2017). Somado a isso, o próprio diabetes é um predisponente a alterações pressóricas, e que também elevam o risco cardiovascular (ADA,2018). Logo, indivíduos que apresentam as duas morbidades são altamente suscetíveis a essas complicações, que acarretam além de mortalidade, perda funcional e de qualidade de vida (AD, 2018; MALACHIAS et al., 2016). Por isso, um possível modificador desses fatores em pacientes com diabetes é importante.

## 2. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da suplementação de altas doses de 25-hidroxivitamina-D (colecalférol) sobre o comportamento da pressão arterial em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 normotensos.

### 3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos da suplementação de altas doses de vitamina D nas médias pressóricas, mensurado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.
- Avaliar os efeitos da suplementação de altas doses de vitamina D na variabilidade pressórica, mensurado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.
- Avaliar os efeitos da suplementação de altas doses de vitamina D no descenso noturno mensurada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.

### **3. MÉTODO**

#### **3.1 Desenho do estudo: ensaio clínico**

##### **3.1.1 DESCRIÇÃO**

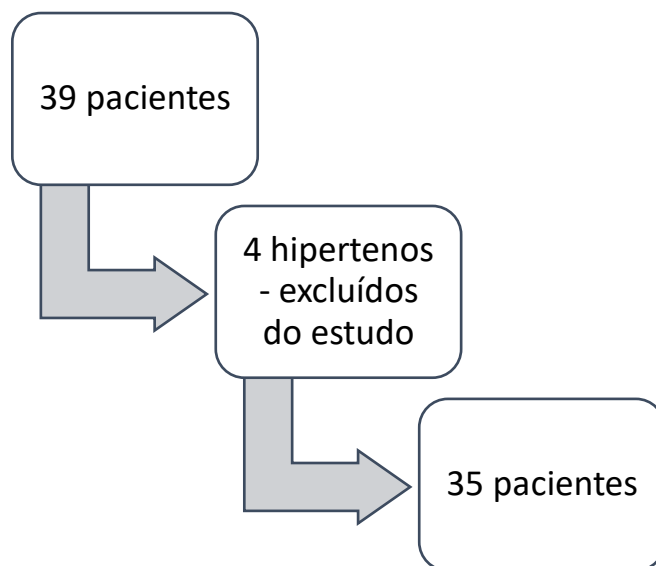
Estudo prospectivo que avaliou a variabilidade pressórica em pacientes com DM1 a serem divididos em dois grupos:

Grupo 1: pacientes com níveis de vitamina D entre 30 e 60 ng/mL, os quais receberam 4.000 UI/dia de colecalciferol, por 12 semanas.

Grupo 2: pacientes com níveis de vitamina D abaixo de 30 ng/mL, os quais receberam 10.000 UI de colecalciferol, por 12 semanas.

##### **3.1.2 PACIENTES**

Participaram deste projeto 35 indivíduos portadores de Diabetes *Mellitus* tipo 1, recrutados do serviço ambulatorial de Endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) – UFPA.



Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 2:** Fluxograma do recrutamento dos pacientes.

### 3.1.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Pacientes com diagnóstico de DM1 com idade entre 12 a 50 anos, em acompanhamento regular com endocrinologista. Era necessário que os pacientes tivessem um médico cuidador independente do pesquisador do estudo e  $HbA1c \geq 7\%$ .
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 ultrarrápidas: aspart, glulisina e lispro; e/ou insulina rápida: insulina regular. Uma variação de até 10 % da dose nos últimos 3 meses foi permitida.
3. Puderam ser incluídos pacientes em uso de metformina desde que em dose estável há pelo menos três meses da visita 1.
4. O paciente precisou demonstrar a intenção de aceitar e manter o regime de dieta e exercício durante todo estudo.

5. Pacientes com doença renal diabética e que fizessem uso de medicação anti-hipertensiva como terapia nefroprotetora, deveriam estar em dose estável dessa medicação quatro semanas antes da visita de triagem.
6. Capacidade e disposição para realizarem a avaliação da pressão arterial através da MAPA.
7. Capacidade e disposição para comparecerem as consultas marcadas, e se submeterem aos procedimentos cabíveis.
8. Capacidade e disposição para fazerem uso da vitamina D na dose prevista pelo estudo.
9. Fornecer o consentimento através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento (TA) (APÊNDICE A e B, respectivamente). Esse último, obtido em pacientes menores de 18 anos.

### **3.1.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

1. Pacientes que apresentassem diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica.
2. História prévia e concomitante de doenças do metabolismo ósseo.
3. História prévia e concomitante de doença hepática.
4. Níveis anormais de creatinina.
5. Feito uso de vitamina D ou cálcio dentro dos últimos 3 meses da visita 1.
6. Pacientes que fizessem uso de bebida alcoólica que, na opinião do pesquisador, pudessem comprometer a segurança do paciente e os procedimentos do estudo.
7. Mulheres grávidas ou com intenção de engravidar.
8. Lactantes.
9. Hipotireoidismo ou hipertireoidismo descompensado.
10. Anemias que, na opinião do pesquisador, pudessem interferir no valor da hemoglobina glicada, foram evitados pacientes com hemoglobina sérica  $\leq 10$  g/dL.
11. Pacientes submetidos à hemotransfusão e/ou doação de sangue dentro dos 3 meses antes da visita 1.
12. Pacientes com comorbidades que pudessem interferir na expectativa de vida do participante, na opinião do pesquisador.
13. Alergia ou intolerância conhecida ao princípio ativo da vitamina D.
14. História de crise hipertensiva dentro dos últimos 6 meses da visita de triagem para esse estudo.

15. História prévia de evento cardiovascular, cerebrovascular e ou vascular periférico.
16. Trabalhadores noturnos.

### **3.1.5 COLETA DE DADOS**

A coleta dos dados ocorreu durante visitas agendadas, incluídas nas fases de pré-tratamento (basal) e pós-tratamento (final do estudo). Foram realizadas de três a quatro visitas oficiais e visitas extras quando necessárias. Os participantes do estudo foram procedentes do serviço ambulatorial de Endocrinologia do HUIBB.

Antes de qualquer procedimento, foram obtidas duas vias originais do TCLE ou TA, sendo todas as dúvidas dos pacientes esclarecidas pelo pesquisador responsável. Uma via do TCLE foi entregue ao paciente e a outra via ficou arquivada com o pesquisador do estudo. Após a avaliação dos critérios de elegibilidade, os indivíduos que atenderam todos os critérios de inclusão e não apresentam nenhum critério de exclusão foram iniciados nos procedimentos do estudo.

Todos os pacientes apresentavam o diagnóstico clínico e laboratorial bem estabelecido de DM1, isto é, autoanticorpos relacionados ao diabetes, e/ ou história pregressa de cetoacidose, início de insulina ao diagnóstico da doença e a necessidade contínua dessa medicação.

Na visita de triagem (Visita 1), os pacientes foram submetidos a uma anamnese detalhada sobre condições específicas da sua doença de base e também foram obtidas informações relevantes sobre sua história médica geral e estilo de vida. Os pacientes do sexo feminino foram avaliados quanto às condições reprodutivas. Houve registro de todas as medicações em uso corrente, bem como a posologia específica de cada uma, e também todas as medicações que os pacientes estivessem utilizando nos últimos 3 meses antes da visita 1.

Especificamente quanto às medicações antidiabéticas, as doses de insulina basal e/ou ultrarrápida, e/ou rápida e/ou metformina, quando aplicáveis, foram ser mantidas, se possível, inalteradas. Pacientes do estudo eram normotensos, quando utilizavam Inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) para outros fins, como nefropatia, esse medicamento necessitava está em dose estável por pelo menos 3 meses antes do início do estudo. Caso o médico assistente do paciente julgasse necessário modificar as doses dessas medicações, o paciente foi orientado a informar o médico

do estudo sobre essas alterações na consulta busequente. Foi solicitado também que os pacientes entrassem em contato com os pesquisadores caso ocorresse algum evento adverso quer relacionado ou não ao uso do colecalciferol.

Em caso de hipoglicemias recorrentes (glicemias capilares  $<70\text{mg/dL}$ ), e/ou hiperglicemias (glicemias capilares em jejum maiores ou iguais a  $240\text{ mg/dL}$  em dias consecutivos), os pacientes foram orientados pelo médico do estudo, a critério de segurança, a reduzir ou aumentar respectivamente suas doses de insulina. As doses de insulinas prandiais, ultrarrápidas ou rápidas permaneceram de acordo com a contagem de carboidratos realizada pelos pacientes, conforme orientação prévia do seu médico assistente. Todas as doses diárias de insulina basal e prandiais (ultrarrápida, rápida) e metformina, bem como qualquer outra medicação de uso do paciente foram devidamente registradas no prontuário do paciente na visita 1, e em todas as visitas desse estudo.

Foi realizado o exame físico completo de todos os sistemas, além da avaliação do peso e altura para cálculo do índice de massa corpórea (IMC). O peso corporal e a estatura foram medidos por meio de uma balança mecânica com estadiômetro acoplado<sup>1</sup>. O peso corporal com uma precisão de 0,1 quilogramas, e a estatura com precisão de 0,5 centímetros. A partir desses valores foi calculado o IMC por meio da divisão do peso corporal (kg) pela estatura ao quadrado ( $\text{m}^2$ ). Foram considerados magros os indivíduos que apresentassem  $\text{IMC} \leq 19,9\text{ kg/m}^2$ , normais com IMC entre 20 e  $24,9\text{ kg/m}^2$ , sobrepeso os indivíduos que apresentaram IMC entre 25 e  $29,9\text{ kg/m}^2$  e obesos aqueles com valor de  $\text{IMC} \geq 30\text{ kg/m}^2$ .

A verificação da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) ocorreu com o paciente sentado, após pelo menos 5 minutos de repouso nessa posição, no braço eleito e com manguito adequado para a circunferência do braço. Foi utilizado um medidor de PA arterial de braço. Foram considerados hipertensos indivíduos com pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140\text{ mmHg}$  ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90\text{ mmHg}$  (SBC, 2016).

Os pacientes foram submetidos a coletas de amostras de sangue e urina. Houve análise dos seguintes parâmetros laboratoriais: a HbA1c foi analisada pelo método HPLC (PIMAZONI NETTO, 2009). A 25(OH)D foi analisada por HPLC e imunoensaio (WAGNER; HANWELL; VIETH, 2009). Pelo método colorimétrico/automatizado foram analisadas a glicemia plasmática de jejum, fósforo, cálcio total, ureia, albumina, colesterol total e frações (LDL, VLDL, HDL, não-HDL) e triglicerídeos. O método analisador automático CELL-DYN 3700 foi utilizado para analisar o hemograma. A proteína C reativa – ultrassensível foi analisada por

---

<sup>1</sup> Welmy modelo 110, Brasil.

turbidimetria do ARCHITECT, e a creatinina pelo método cinético/automatizado. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pela fórmula CKD-EPI (ANEXO A) (LEVEY et al., 2009).

Houve exclusão dos pacientes hipertensos, visto que uma das hipóteses era o efeito sobre o sistema da renina, e esse poderia ser um fator confundidor, para isso foi utilizado o diagnóstico prévio ou caracterização de valores pressóricos e acordo com a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial Sistêmica, considerou se hipertensão se PAS  $\geq$  140 mm Hg e PAD  $<$  90 mm Hg (MALACHIAS et al., 2016).

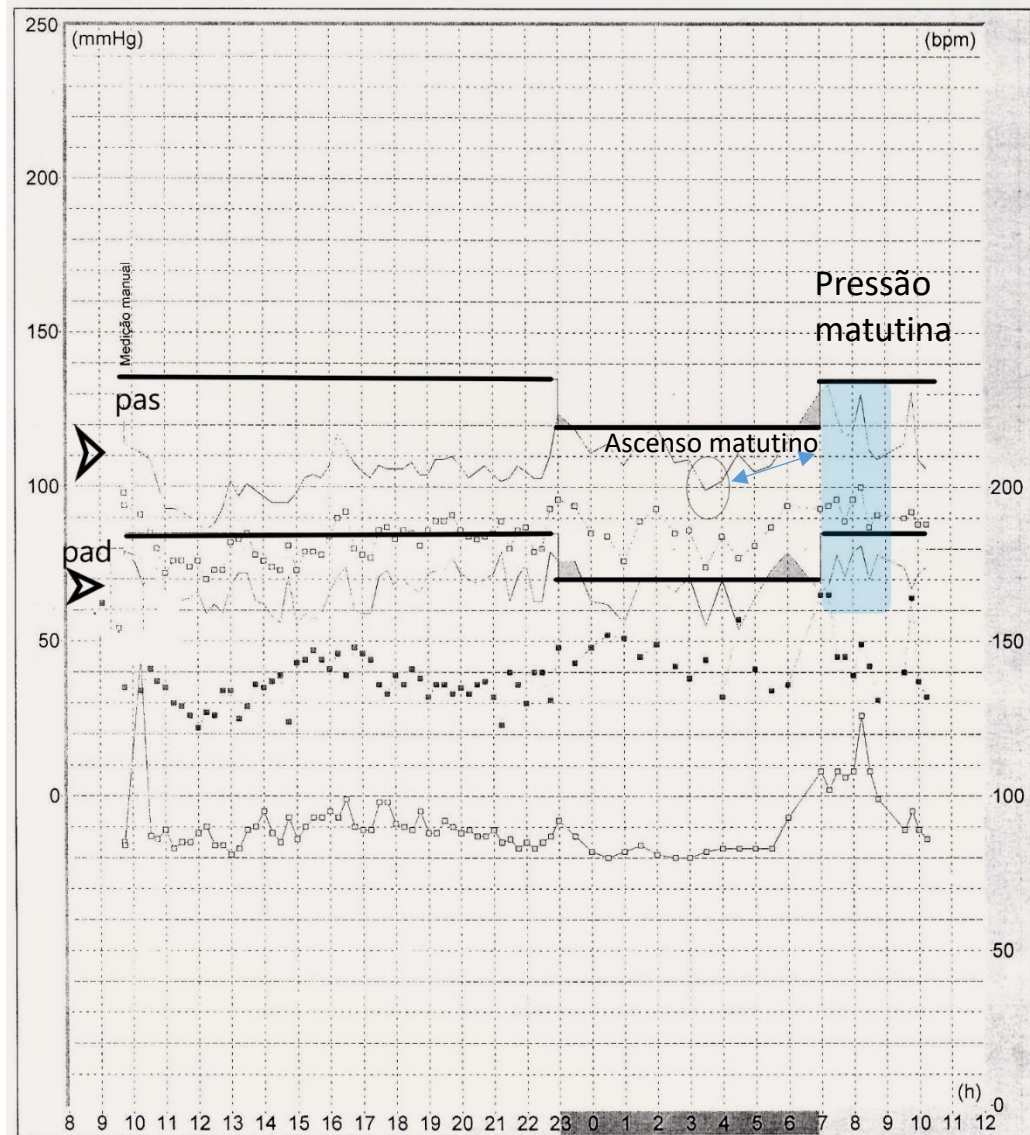
Para avaliação do comportamento pressórico, foi realizado a Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial<sup>2</sup> (MAPA) pelo método oscilométrico com monitor portátil, com aparelho validado e calibrado pelo menos anualmente, utilizou-se um manguito adequado a circunferência do braço. O monitor foi instalado no período da manhã e retirado após 24 horas, sendo que o paciente foi orientado a manter suas atividades habituais e anotá-las em um diário, onde constaram o horário e a descrição de cada atividade realizada. O dispositivo foi programado para realizar uma medida a cada quinze minutos, sendo estabelecida a média pressórica sistólica e diastólica durante cada hora, no período de vigília, durante o sono e nas 24 horas. O período de vigília inclui atividades das 8 horas da manhã até às 20 horas da noite, enquanto o período de 20 horas da noite até às 8 horas da manhã foi considerado como o período durante o sono. A MAPA realizou cerca de 96 medições da PA durante o período de 24 horas. O exame foi aceito se pelo menos 75% das medidas nas 24 horas forem executadas com sucesso.

Adicionalmente, foi realizado o cálculo do descenso da PA durante o sono (DS) por meio da seguinte fórmula: DS sistólico (%) = (média da PA sistólica na vigília – média PA sistólica durante o sono) x 100 / média da PA sistólica na vigília; o mesmo cálculo foi utilizado para determinar o DS diastólico (FELICIO et al.,2007). Foram utilizados os parâmetros de acordo com a 6ª Diretriz Brasileira de Monitorização ambulatorial da pressão arterial (2018), para definir a pressão arterial matutina - média das pressões das primeiras duas horas após o despertar. E para calcular o ascenso matinal da pressão arterial – calculado pela diferença entre PAS matutina e a menor PAS durante o sono (média da PA mais baixa e das pressões imediatamente antes e após a mais baixa) (Figura 3) (NOBRE et al, 2018).

---

<sup>2</sup> Dyna-MAPA ABP-Monitor (Cardio Sistemas Coml. Ltda, Brasil)





Fonte: Dados do estudo.

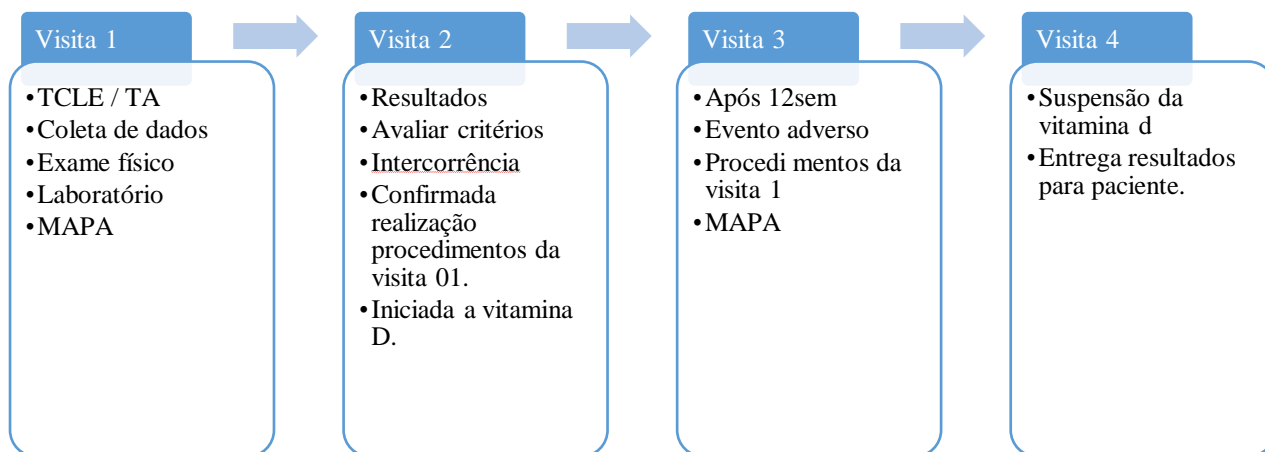
**Figura 3:** Gráfico da monitorização da pressão arterial do estudo.

A visita 2 ocorreu em até 21 dias após a visita de triagem. Com os resultados dos exames realizados na visita 1, foi realizada uma revisão para avaliar se o paciente apresenta todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão. Foi questionado ao paciente sobre o surgimento de alguma intercorrência ou evento adverso, e após confirmada a realização de todos os procedimentos basais, o colecalciferol foi iniciado na dose de 4000 UI/ dia para os pacientes com 25(OH)D entre 30 e 60 ng/mL a fim de evitar toxicidade, e 10.000 UI/ dia para os pacientes com 25 OHD < 30 ng/mL, sendo a primeira dose a ser administrada no dia da visita 2. A medicação utilizada foi o Depura® gotas, frascos contendo 20 mL e cada gota corresponde a 500 UI, produto da Sanofi Aventis Farmacêutica.

É importante destacar que neste estudo que os níveis de VD foram utilizados apenas para definir a dose de suplementação de colecalciferol, e não para o diagnóstico de insuficiência ou deficiência de VD, pois os valores considerados normais desta vitamina permanecem controversos na literatura. Para a Endocrine Society, são aqueles superiores a 30 ng/mL, em contraste com 20 ng/mL, ponte de corte adotado pelo IOM (HOLICK, et al., 2011). Recentemente, Manson et al. (2016) sugeriu que a maioria dos indivíduos saudáveis têm níveis de 25(OH)D entre 10 e 20 ng/mL.

A visita 3 ocorrerá pelo menos 12 semanas após o início da administração de colecalciferol com uma janela de tempo de 14 a 21 dias. Foi avaliada nesta visita a ocorrência de evento adverso, modificação no esquema terapêutico, além de realização de procedimentos como o exame físico completo. Nesta visita, todas as intervenções do período de pré-tratamento, das visitas 1 e 2, foram repetidas com os mesmos métodos supramencionados.

Após a realização de todos os procedimentos da visita 3, o paciente retornou para a visita 4, quando ocorrerá a suspensão da vitamina D ( Figura 4).



Fonte: Dados do estudo.

**Figura 4:** Fluxograma das visitas e procedimentos durante o estudo.

### **3.2 Biorepositório**

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e obtenção do TCLE, o soro dos pacientes incluídos no estudo foram armazenados em um freezer a temperatura  $-80^{\circ}\text{C}$  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 Nº 441 de 12 de maio de 2011.

### **3.3 Análise estatística**

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

As variáveis categóricas foram descritas como frequência (porcentagem), as variáveis numéricas com distribuição normal foram descritas como média (desvio-padrão) e as demais como mediana (máximo-mínimo). Testes Qui-Quadrado e Fisher e McNemar foram utilizados para comparação das variáveis categóricas. Os testes t-Student e Man-Whitney, foram utilizados para comparar dois grupos com variáveis numéricas com e sem distribuição normal respectivamente. Para avaliar diferenças entre grupos de variáveis que não apresentem distribuição normal, o teste de Mann-Whitney foi utilizado. O teste de Wilcoxon, por sua vez, foi empregado na comparação entre variáveis dos mesmos grupos antes e após o período de acompanhamento e o qui-quadrado para variáveis binominais. Quanto a variáveis com distribuição normal, o teste t Student não pareado foi aplicado na comparação entre dois grupos, enquanto o teste t Student pareado serviu para comparar os mesmos grupos antes e depois. Para a análise de correlação, coeficiente de correlação (Pearson) foi calculado, o teste de Spearman também foi utilizado. Modelos de regressão múltipla, e/ou linear foram montados para avaliar a influência dos níveis de 25(OH)D como variáveis independentes sobre o controle glicêmico.

Foram utilizados as médias das pressões arteriais sistólicas e diastólicas no período diurno e no período noturno e o descenso noturno. O cálculo do descenso da PA durante o sono (DS) por meio da seguinte fórmula:  $DS \text{ sistólico (\%)} = (\text{média da PA sistólica na vigília} - \text{média PA sistólica durante o sono}) \times 100 / \text{média da PA sistólica na vigília}$ ; o mesmo cálculo foi utilizado para determinar o DS diastólico (FELICIO et al.,2007). Foram utilizados os parâmetros de acordo com a 6ª Diretriz Brasileira de Monitorização ambulatorial da pressão arterial (2018), para definir a pressão arterial matutina - média das pressões das primeiras duas horas após o despertar. E para calcular o ascenso matinal da pressão arterial – calculado pela diferença entre PAS matutina e a menor PAS durante o sono (média da PA mais baixa e das pressões imediatamente antes e após a mais baixa) (NOBRE et al, 2018).

Para fins estatísticos, os dados que apresentaram distribuição normal foram estabelecidos como valores de média e de desvio padrão, enquanto os dados com distribuição não normal foram representados em mediana e quartis 25 e 75. As diferenças entre mais de dois grupos com variáveis numéricas de distribuição normal foram avaliadas pelo teste de análise de variância (ANOVA). Valores de p menor que ( $p < 0.05$ ) foram considerados significativos.

#### 4. RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes são mostradas na Tabela 3.

Durante o estudo, nenhum paciente contactou os pesquisadores para reportar ou requerer cuidados por evento adverso ou por efeito colateral associado ao uso da vitamina D. Houve algumas modificações nas doses individuais de insulina, mas essas alterações foram realizadas pelo médico assistente do paciente ou pelo próprio paciente e reportadas a equipe do estudo. Não houve modificação nas doses de IECA/ BRA ou de metformina durante a realização deste protocolo.

Trinta e cinco pacientes realizaram MAPA antes e após a vitamina D. No total foram aferidas pela MAPA, cerca de 5.320 medidas de pressão arterial. Após a suplementação de vitamina D não houve alteração da HbA1c, do perfil lipídico ou de outros parâmetros clínicos e laboratoriais. Houve, como esperado, elevação da vitamina D (TABELA 4).

**TABELA 3** – Características clínicas dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.

Características	N=35
Idade (anos)	26 ± 11
Sexo (F/M)	15/20
Tempo de DM1 (anos)	10 ± 7
Dislipidemia	8/26 (23%)
Histórico de Nefropatia prévia (com/sem)	10/25 (29%)
Histórico de Retinopatia (com/sem)	4/31 (11%)
Neuropatia periférica (com/sem)	8/27 (23%)
Tabagismo (com/sem)	5/30 (14%)
Etilismo (com/sem)	12/23 (34%)
IECA/BRA pré-tto (com/sem)	4/31 (11%)

DM1= Diabetes mellitus tipo 1. IECA= Inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA= Bloqueador do receptor de angiotensina.

**TABELA 4** – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 antes e depois da suplementação de vitamina D

	N = 35		P
	Pré vit. D	Pós vit. D	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 4	23 ± 3	NS
HbA1C (%)	10 ± 3	10 ± 3	NS
Insulina basal (UI)	33 ± 13	32 ± 12	NS
Insulina prandial (UI)	22 ± 12	23 ± 13	NS
25-OH-Vitamina D (ng/mL)	26 ± 8	52 ± 25	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dL)	171 ± 79	181 ± 99	NS
PCR ultrasensível (mg/dL)	0,42 ± 0,7	0,32 ± 0,44	NS
Colesterol total (mg/dL)	164 ± 40	162 ± 50	NS
HDL colesterol (mg/dL)	48 ± 14	46 ± 12	NS
LDL colesterol (mg/dL)	104 ± 31	103 ± 31	NS
Triglicérides (mg/dL)	98 ± 47	115 ± 83	NS
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	NS
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	115 ± 25	111 ± 24	NS
FC (bpm)	80 ± 14	78 ± 14	NS

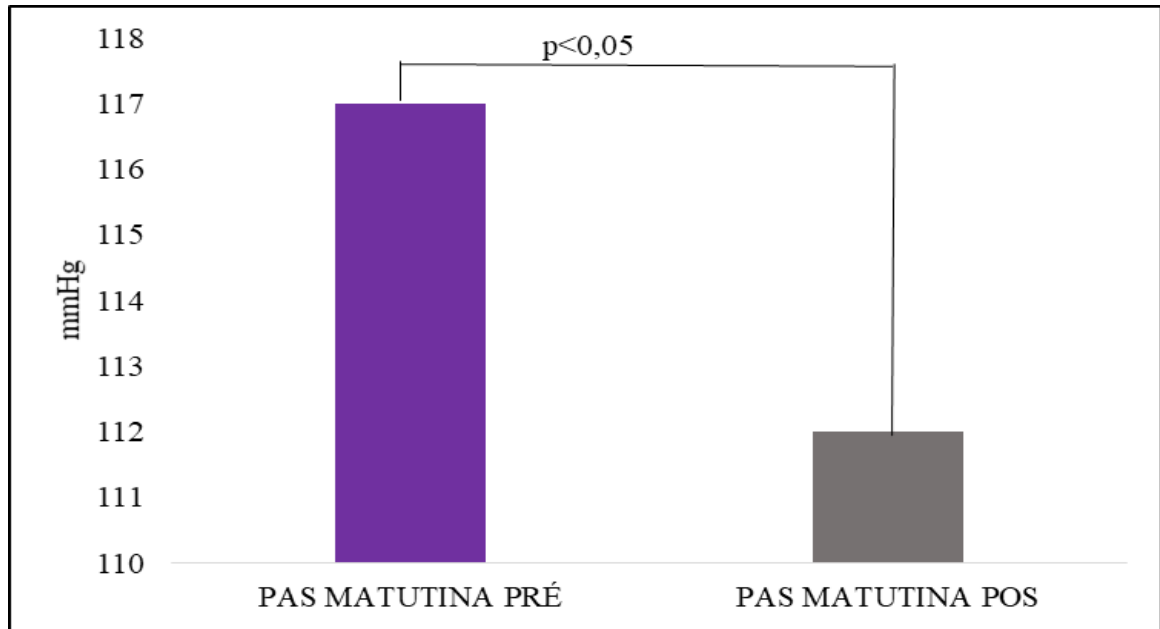
FC= Frequência cardíaca. IMC: índice de massa corpórea. HbA1C= Hemoglobina glicada. PCR= Proteína C reativa. NS= Não significativo. TFG= Taxa de Filtração Glomerular. HDL= *high density lipoproteins*. LDL=*low density lipidproteins*.

Em relação a MAPA, houve redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica matutina, que correspondem às médias pressóricas das primeiras duas horas da manhã (Figura 5 e 6). A redução da PAD matutina se correlacionou com o valor da VD ao final do estudo (Figura 7). Adicionalmente, houve uma tendência à redução do ascenso matutino, com as outras variáveis avaliadas pela MAPA permanecendo inalteradas (Tabela 5).

**TABELA 5** - Parâmetros da MAPA em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 antes e depois da suplementação de vitamina D

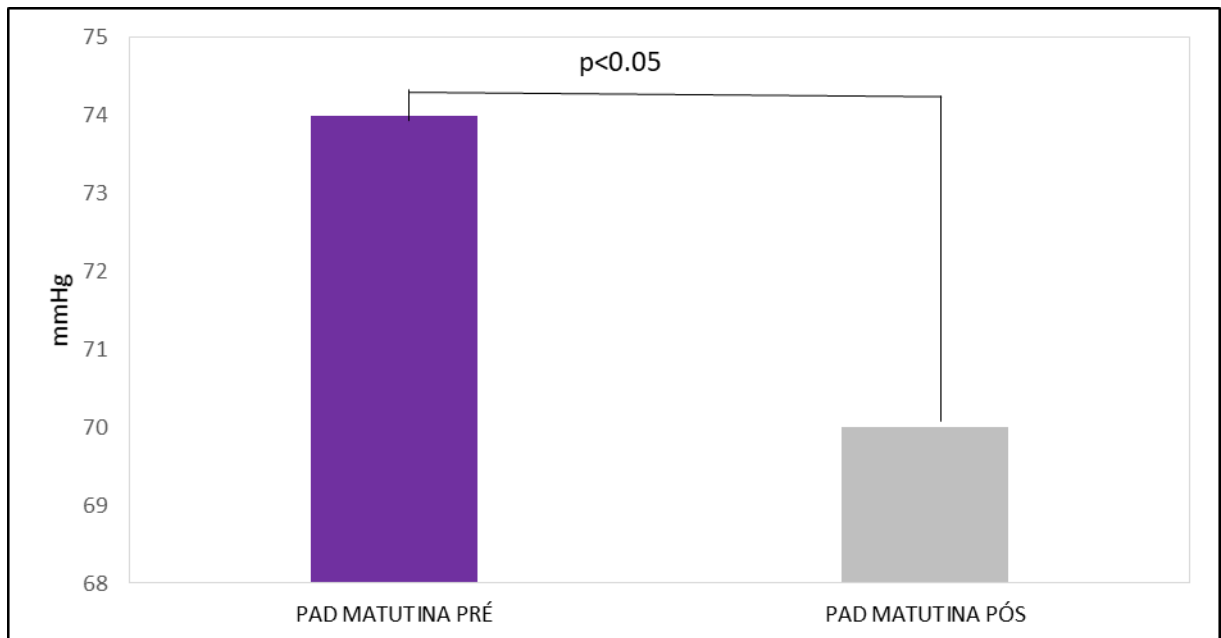
	N = 35		P
	Pré vit. D	Pós vit. D	
<b>PAS total (mmHg)</b>	114 ± 9	115 ± 10	NS
<b>PAD total (mmHg)</b>	70 ± 7	71 ± 8	NS
<b>PAS vigília (mmHg)</b>	116 ± 9	116 ± 11	NS
<b>PAD vigília (mmHg)</b>	72 ± 8	73 ± 1	NS
<b>PAS sono (mmHg)</b>	109 ± 11	109 ± 11	NS
<b>PAD sono (mmHg)</b>	66 ± 8	67 ± 10	NS
<b>PAS matutina (mmHg)</b>	117 ± 14	112 ± 14	<0,05
<b>PAD matutina (mmHg)</b>	74 ± 9	70 ± 10	<0,05
<b>DP PAS total (mmHg)</b>	11 ± 3	13 ± 4	NS
<b>DP PAD total (mmHg)</b>	10 ± 2	10 ± 4	NS
<b>DP PAS vigília (mmHg)</b>	11 ± 4	12 ± 4	NS
<b>DP PAD vigília (mmHg)</b>	10 ± 3	10 ± 2	NS
<b>DP PAS sono (mmHg)</b>	9 ± 3	11 ± 4	NS
<b>DP PAD sono (mmHg)</b>	8 ± 3	9 ± 3	NS
<b>Descenso sono PAS (%)</b>	6 ± 7	6 ± 8	NS
<b>Descenso sono PAD (%)</b>	9 ± 7	7 ± 11	NS
<b>Ascenso matutino (mmHg)</b>	16 ± 16	8 ± 17	0,06

PAS = Pressão Arterial Sistólica. PAD = Pressão Arterial Diastólica. DP = Desvio-padrão



Fonte: Dados da pesquisa

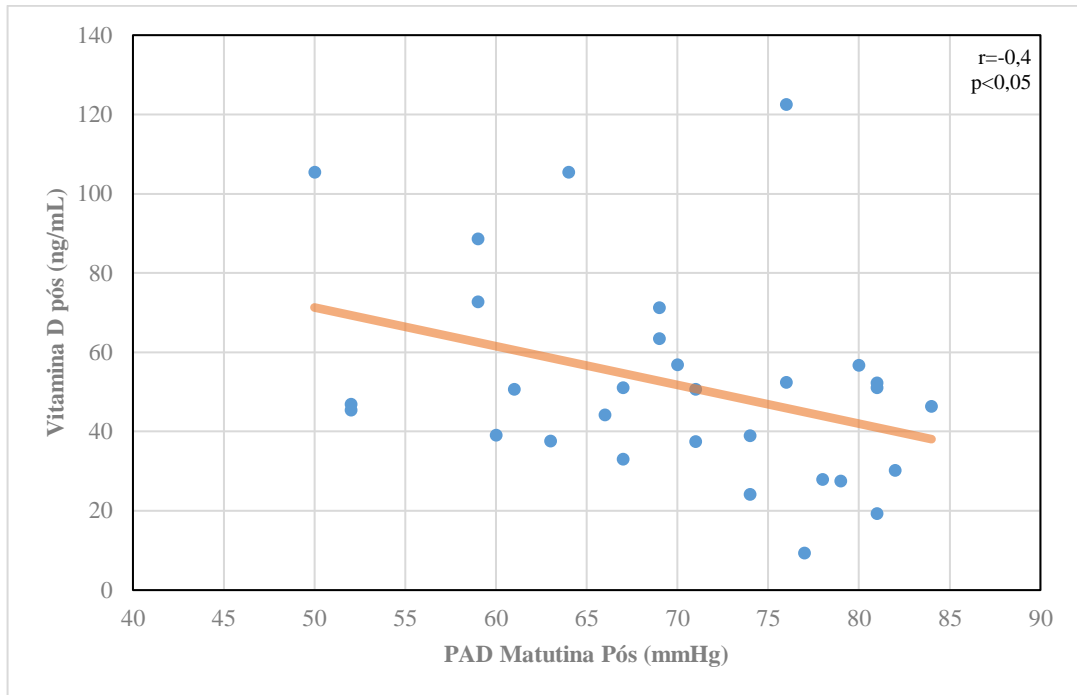
**Figura 5** – Valores de pressão arterial sistólica matutina nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 antes e após a suplementação de vitamina D.



Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 6**– Valores de pressão arterial diastólica matutina nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 antes e após a suplementação de vitamina D.





Fonte: dados da pesquisa

**Figura 7-** Correlação da vitamina D após a suplementação com a Pressão diastólica matutina em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 1.

Para melhor analisar possíveis fatores que poderiam interferir na queda da pressão arterial, em análise pós *hoc*, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a queda (grupo 1) ou não (grupo 2)  $> 5\text{mmHg}$  na PAS matutina. Por problemas técnicos em relação ao cálculo da pressão matutina na MAPA, cinco (5) pacientes foram excluídos desta análise, restando um total de 30 indivíduos. Não foi possível identificar diferenças clínicas ou laboratoriais entre os grupos antes e após suplementação com vitamina D (Tabelas 6, 7 e 8)

**TABELA 6** – Características clínicas dos pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 no início e ao final do estudo divididos pela redução da PAS matutina.

Características	Grupo 1 N = 16	Grupo 2 N = 14	P
Idade (anos)	26 ± 9	27 ± 12	NS
Sexo (F/M)	9/7	9/5	NS
Tempo de DM1 (anos)	9 ± 6	10 ± 8	NS
Dislipidemia (com/sem)	5/11	2/12	NS
Histórico de Nefropatia prévia (com/sem)	3/13	6/8	NS
Histórico de Retinopatia (com/sem)	2/14	2/12	NS
Neuropatia periférica (com/sem)	2/14	4/10	NS
Tabagismo (com/sem)	2/14	0/14	NS
Etilismo (com/sem)	3/13	2/12	NS
IECA/BRA pré (com/sem)	1/15	2/12	NS

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

**TABELA 7** – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Diabetes *mellitus* divididos segundo variação PAS matutina.

	Grupo 1 N = 16		Grupo 2 N = 14		p
	Antes	Depois	Antes	Depois	
Idade (anos)	26 ± 9	26 ± 9	27 ± 12	27 ± 12	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23 ± 4	23 ± 3	24 ± 4	23 ± 3	NS
Tempo de DM (anos)	9 ± 6	9 ± 6	10 ± 8	10 ± 8	NS
Vitamina D (ng/mL)	27 ± 10	54 ± 28	26 ± 6	50 ± 25	<0,05* <sup>‡</sup>
HbA1C (ng/mL)	10 ± 3	11 ± 3	9 ± 3	9 ± 2	NS
Insulina Basal (UI)	34 ± 13	33 ± 11	28 ± 11	29 ± 10	NS
Insulina Prandial (UI)	24 ± 11	25 ± 13	21 ± 14	21 ± 15	NS
PCR <sub>U</sub> (mg/dL)	0,4 ± 0,6	0,2 ± 0,2	0,19 ± 0,3	0,21 ± 0,25	NS
Colesterol Total (mg/dL)	162 ± 45	171 ± 56	182 ± 29	178 ± 50	NS
HDL (mg/dL)	45 ± 13	44 ± 14	55 ± 12	49 ± 9	NS
LDL (mg/dL)	96 ± 32	100 ± 35	103 ± 20	94 ± 18	NS
Triglicérides (mg/dL)	99 ± 49	107 ± 61	84 ± 48	117 ± 121	NS
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	123 ± 18	114 ± 21	112 ± 26	108 ± 22	NS

IMC = Índice de Massa Corporal. TFG = Taxa de filtração glomerular. PCR<sub>U</sub> = PCR ultrasensível.

\* = p<0,05 no grupo 1. <sup>‡</sup> = p<0,05 no grupo 2.

**TABELA 8** –Níveis pressóricos dos pacientes com DM1 divididos segundo variação de PAS matutina

	Grupo 1 N = 16		Grupo 2 N = 14		P
	Antes	Depois	Antes	Depois	
PAS total (mmHg)	114 ± 10	115 ± 14	116 ± 9	115 ± 7	NS
PAD total (mmHg)	71 ± 7	73 ± 10	70 ± 7	70 ± 6	NS
PAS vigília (mmHg)	115 ± 11	116 ± 15	117 ± 8	117 ± 7	NS
PAD vigília (mmHg)	73 ± 8	74 ± 10	72 ± 7	72 ± 5	NS
PAS sono (mmHg)	107 ± 8	110 ± 12	111 ± 14	107 ± 11	NS
PAD sono (mmHg)	66 ± 8	68 ± 11	65 ± 9	64 ± 9	NS
PAS matutina (mmHg)	120 ± 13	107 ± 14	114 ± 14	118 ± 12	<0,05*
PAD matutina (mmHg)	76 ± 10	68 ± 11	72 ± 7	72 ± 8	<0,05*
DP PAS total (mmHg)	11 ± 3	12 ± 3	11 ± 4	13 ± 3	<0,05 <sup>⏟</sup>
DP PAD total (mmHg)	10 ± 2	10 ± 2	9 ± 2	10 ± 1	<0,05 <sup>⏟</sup>
DP PAS vigília (mmHg)	11 ± 3	12 ± 3	11 ± 4	12 ± 4	NS
DP PAD vigília (mmHg)	9 ± 2	9 ± 2	9 ± 2	10 ± 2	<0,05 <sup>⏟</sup>
DP PAS sono (mmHg)	9 ± 3	11 ± 4	9 ± 3	10 ± 3	NS
DP PAD sono (mmHg)	8 ± 3	9 ± 3	8 ± 2	9 ± 2	NS
Descenso sono PAS (%)	7 ± 6	5 ± 7	6 ± 8	8 ± 7	NS
Descenso sono PAD (%)	9 ± 6	6 ± 9	9 ± 9	11 ± 8	NS
Ascenso matutino (mmHg)	21 ± 16	7 ± 14	8 ± 13	11 ± 21	<0,05*

PAS = Pressão Arterial Sistólica. PAD = Pressão Arterial Diastólica. DP = Desvio-padrão

\* = p<0.05 no grupo 1

<sup>⏟</sup> = p<0.05 no grupo 2

Adicionalmente dentro do grupo 1, os níveis de VD pós suplementação também se correlacionaram com a PAS e PAD durante o sono ao final do tratamento ( $r = -0.6$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = -0.7$ ,  $p < 0.05$ , respectivamente). Ainda neste grupo, ocorreram também correlações entre a variação da HbA1C (%) com a variação da PAS e PAD durante o sono pós estudo ( $r = 0.5$ ;  $p < 0.05$  e  $r = 0.6$ ;  $p < 0.05$ , respectivamente). Associando, portanto, o controle glicêmico aos níveis de pressão arterial noturna.

## 5. DISCUSSÃO

Nosso estudo encontrou uma redução expressiva nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica matutinos, avaliados pela MAPA, após a suplementação com altas doses de VD em pacientes com DM1 normotensos. Este efeito foi associado a um decréscimo no ascenso matinal da pressão arterial. Adicionalmente, nossos dados também mostraram correlações entre os níveis de VD ao final do estudo e níveis de pressão diastólica matutina.

Altos valores de PA matutina estão associados à ocorrência de eventos cardiovasculares, como IAM, AVC e morte súbita, mesmo em pacientes normotensos (BILO et al., 2018; MANCIA E VERDECCHIA 2015, MARLER et al., 1989; KUWAJIMA et al., 1995, SHEPPARD et al., 2015). Esses níveis pressóricos que são mensurados duas horas após o despertar são influenciada por fatores como a ativação matinal do sistema nervoso simpático e pelo pico diário de cortisol, que ocorrem nas primeiras horas da manhã (KARIO et al 2004; GUAN WAN et al., 2017). Muscogluri et al. (2015) em recente revisão, afirmam que há uma relação inversa entre níveis de vitamina D e cortisol plasmático. O metabolismo da VD apresenta vias em comum com metabolismo adrenal, e pode ser influenciado por polimorfismos relacionados ao gene *VDR*. (MUSCOGLURI et al., 2015; PANI et al., 2002; TIRABASSSI et al., 2016). Por conseguinte, parece razoável sugerir a possível hipótese de que a associação da suplementação de altas doses de VD com a redução específica da PA matutina, descrita em nosso estudo, seja consequência de um efeito dessa vitamina sobre os níveis de cortisol matinal. A redução do ascenso matinal encontrada em nossos pacientes, associada à ausência de variabilidade das outras médias pressóricas sugerem uma ação da VD especificamente neste período do dia, reforçando esta hipótese.

Alguns autores, também, sugerem, a possibilidade de haver um mecanismo molecular envolvido na supressão da renina pela vitamina D (LEGARTH et al., 2018; LI et al., 2004). O heterodímero *VDR-RXR*, em cascata, reduziria a transcrição de mRNA-prorenina, suprimindo então, a formação da renina nas células justaglomerulares. Ainda considerando o efeito anti-reninêmico da VD, Belveridge et al. (2016) encontraram que o tratamento com anti-hipertensivos e outras medicações cardiovasculares interagem com esta vitamina, inativando o seu sítio de ação, como por exemplo, os IECA (inibidor da enzima conversora de angiotensina) e BRA (bloqueador do receptor de angiotensina). Isto poderia de alguma forma ocultar o efeito deste hormônio sobre a PA. Nosso estudo envolveu apenas pacientes jovens, normotensos e

apenas três deles estavam em uso de IECA e/ou BRA. Tornando, portanto, os efeitos da VD sobre o SRAA, e conseqüentemente, sobre a redução da PA matutina mais exuberantes. A exclusão de pacientes com hipertensão arterial sistêmica pode ter sido determinante para o nosso principal achado.

Adicionalmente, em artigo de revisão, Bilo et al. (2018) sugeriram que a elevação pressórica matutina pode estar relacionada à hiperatividade do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático. Uma maneira de confirmar esta hipótese seria avaliar o comportamento da FC durante o MAPA antes e após a suplementação, o que não foi objeto deste estudo. Os achados de Mann et al. 2015 e Wadfwania et al. 2017 que relataram a VD como modulador do SNA, reforçam nossa hipótese (MANN et al., 2015; WADHWANIA R, 2017).

O efeito da VD sobre os níveis pressóricos permanece controverso (GELEIJNSE, 2011). Recentemente, alguns estudos de metanálise têm sido publicados sobre o assunto (BEVERIGDE et al, 2015, GELEIJNSE, 2011). Jeong et al. (2017), descrevendo dados de 38 estudos, encontraram resultados discrepantes. Ou seja, embora a maior parte dos estudos avaliados não mostrasse efeito importante da suplementação de VD sobre a pressão arterial, vários deles mostraram redução dos níveis pressóricos. Adicionalmente, Beveridge et al. (2015), avaliando um total de 46 estudos, concluíram que a VD era ineficaz em reduzir níveis pressóricos. Essa grande quantidade de resultados discordantes pode estar relacionada a uma série de fatores. Primeiramente, o uso intermitente de VD por grande parte desses estudos (ALVAREZ et al., 2012; WITHAM et al., 2013; SLUYTER et al., 2015; SCRAGG et al., 1995) pode ter comprometido a análise, tendo em vista que doses semanais ou mensais possuem efeito biológico diferente da administração diária (PFEIFER et al., 2001) e provavelmente menos efetivo (ROSSINI et al., 2012; BERGMAN et al., 2013). Outro fator envolvido seria a disparidade das doses utilizadas. Em sua metanálise, Beveridge et al. (2015), refere que a maioria dos estudos avaliados utilizaram baixas doses de VD, variando abaixo da faixa tradicional de 1.500 a 5.000 UI/dia. Estudos avaliando os efeitos pressóricos de doses diárias mais altas de VD são raros (YIU et al, 2013; MIRHOSSEINI, VATANARAST e KIMBALL, 2017). Em estudo retrospectivo, incluindo 8.155 pacientes pré-hipertensos e hipertensos, MIRHOSSEINI, VATANPARAST e KIMBALL et al. 2017, utilizaram doses de VD em média de 4.000 UI/dia. Eles buscaram um alvo de VD >100 ng/mL e demonstraram uma redução nos níveis pressóricos. Nosso estudo é o primeiro a utilizar doses diárias fixas de 4.000 e 10.000 UI/dia de acordo com os níveis basais de VD, e isto pode ter maximizado nossos resultados.

A maioria dos estudos que avaliaram VD e PA, utilizaram medida de pressão arterial no consultório (MARGOLIS et al., 2008; ZITTERMAN et al., 2009; VAYDIA e FORMAN, 2014). Um ponto forte do nosso estudo, foi a utilização da MAPA. Isto propiciou a análise de cerca de 5.320 aferições nas 24h (150 por paciente). Nossos dados apontam uma queda específica nos níveis de pressão arterial matutina, sem variação em outros períodos. Caso isto seja confirmado em estudos randomizados, poderíamos ter um novo e real benefício no uso de VD nesse subgrupo de pacientes, já que elevados níveis pressóricos matutinos são independentemente associados a maior ocorrência eventos cardiovasculares (BILO et al., 2018; KARIO et al., 2003; LI et al., 2010; MANCIA E VERDECCHIA et al., 2015).

Outro fator importante que precisa ser avaliado são as particularidades genéticas de cada subgrupo. Primeiramente, a maioria das publicações sobre este tema incluiu população com ancestralidade europeia (BEVERIDGE et al., 2015). Efeitos positivos da vitamina D não podem ser excluídos em outros grupos étnicos. Desse modo, resultados discrepantes de estudos sobre o efeito da VD em pacientes com DM1 podem ter explicações genéticas envolvidas. A revisão de Altieri et al. (2017) afirma que alguns polimorfismos foram descritos como tendo papel central na ação da VD como *CYP27B1* e proteína ligadora de VD. Além disso, o polimorfismo FokI do VDR relacionado com doenças autoimunes foi descrito em pacientes com DM1 (GRAMMATIKI, KARRAS E KOTSA, 2018; VAN ETTEN et al., 2007). Estudos adicionais investigando especificamente os aspectos genéticos são importantes para fundamentar os nossos dados. Para isso, nosso ensaio clínico conta com biorepositório de armazenamento de amostras dos pacientes.

Entre as limitações do nosso estudo, a principal é a necessidade de randomização. Apesar de nossos achados de redução da PA matutina serem marcantes, o efeito placebo sobre a pressão arterial pode ter influenciado nossos resultados (WILHELM et al., 2016). Outro ponto que precisa ser esclarecido é se este efeito permanece em diabéticos tipo 1 hipertensos. Ou seja, é possível que este efeito da VD sobre a pressão matutina esteja presente somente antes da instalação da hipertensão. Neste caso, haveria necessidade de uma melhor definição acerca de qual subgrupo teria o real benefício desta intervenção.

Nosso estudo sugere que a suplementação de vitamina D possa ter ação na redução da PA matutina em pacientes com DM1 normotensos. Além disso, este efeito foi associado a um decréscimo no ascenso matinal da pressão arterial. Estudos adicionais controlados, duplo cegos, randomizados, com uso de placebo e com maior duração da suplementação devem ser realizados em continuação a este estudo piloto, para confirmação dos achados.

## **6. CONCLUSÃO**

Nosso estudo encontrou uma redução expressiva nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica matutinos, avaliados pela MAPA, após a suplementação com altas doses de VD em pacientes com DM1 normotensos. Este efeito foi associado a um decréscimo no ascenso matinal da pressão arterial. Adicionalmente, nossos dados também mostraram correlações entre os níveis de VD ao final do estudo e níveis de pressão diastólica matutina.

## **7. APLICABILIDADE CLÍNICA**

Aplicabilidade clínica do nosso estudo seria a possível redução de eventos cardiovasculares em pacientes normotensos com diabetes mellitus tipo 1 com a utilização de altas doses de VD.



## REFERÊNCIAS

- ACHARJEE, S.; GHOSH, B.; AL-DHUBIAB, B. E.; NAIR, A. B. Understanding type 1 diabetes: etiology and models. **Canadian journal of diabetes**, v. 37, n. 4, p. 269–276, 2013.
- AHLQVIST, E.; STORM, P.; KARAJAMAKI, A.; et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 6, n. 5, p. 361–369, 2018.
- ALMEIDA, F.K.; GROSS, J. L.; RODRIGUES, T. C. Complicações microvasculares e disfunção autonômica cardíaca em pacientes com diabetes melito tipo 1. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 96, n. 6, p. 484-489, 2011.
- ALTIERI, B.; MUSCOGIURI, G.; BARREA, L.; et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 18, n. 3, p. 335–346, 2017.
- ALVAREZ, J. A.; LAW, J.; COAKLEY, K. E.; et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 96, n. 3, p. 672–679, 2012.
- ALVES, M. et al. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 8, p. 32-39, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v.41, p11-118, n. 1, 2018.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 diabetes. **Lancet (London, England)**, v. 383, n. 9911, p. 69–82, 2014.
- BAEKESKOV, S.; AANSTOOT, H. J.; CHRISTGAU, S.; et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. **Nature**, v. 347, n. 6289, p. 151–156, 1990.
- BAILEY, R.; COOPER, J. D.; ZEITELS, L.; et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 56, n. 10, p. 2616–2621, 2007.
- BARAKE, M.; DAHER, R. T.; SALTI, I.; et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 97, n. 3, p. 835–843, 2012.
- BEVERIDGE, L. A.; STRUTHERS, A. D.; KHAN, F.; et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. **JAMA internal medicine**, v. 175, n. 5, p. 745–754, 2015.
- BIKLE, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. **Chemistry & biology**, v. 21, n. 3, p. 319–329, 2014.

BILO, G.; GRILLO, A.; GUIDA, V.; PARATI, G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. **Integrated blood pressure control**, v. 11, p. 47–56, 2018.

BLAND, R. et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D 3-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 89, p. 121-125, 2004.

BLOOMFIELD, D.; PARK, A. Night time blood pressure dip. **World journal of cardiology**, v. 7, n. 7, p. 373–376, 2015.

BOLLAND, M. J.; GREY, A.; GAMBLE, G. D.; REID, I. R. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 4, p. 307–320, 2014.

BROWNLEE, M. et al. Complications of diabetes mellitus In KRONENBERG, H. M, et al. **Williams textbook of endocrinology**, 13<sup>a</sup> edição, Philadelphia: W. B. Saunders, 2016, p. 1484-1581

BRUNSTRÖM, M.; CARLBERG, B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. **BMJ**, v. 352, n.717, 2016.

CAMERON, F. J. The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence. **Pediatric clinics of North America**, v. 62, n. 4, p. 911–927, 2015. United States.

CAMPBELL, M. S.; SCHATZ, D. A.; CHEN, V.; et al. A contrast between children and adolescents with excellent and poor control: the T1D Exchange clinic registry experience. **Pediatric diabetes**, v. 15, n. 2, p. 110–117, 2014.

CARTER, G. D.; BERRY, J. L.; GUNTER, E.; et al. Proficiency testing of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) assays. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 121, n. 1–2, p. 176–179, 2010.

CARVALHO, C. A. DE; FONSECA, P. C. DE A.; BARBOSA, J. B.; et al. Associação entre fatores de risco cardiovascular e indicadores antropométricos de obesidade em universitários de São Luís, Maranhão, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 479–490, 2015. ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232015000200479&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000200479&lng=pt&tlng=pt)>.

CASHMAN, K. D.; DOWLING, K. G.; SKRABAKOVA, Z.; et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? **The American journal of clinical nutrition**, v. 103, n. 4, p. 1033–1044, 2016.

CASTRO, L. C. G. DE. [The vitamin D endocrine system]. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566–575, 2011.

CHANG, J.; HOU, Y.-P.; WU, J.-L.; et al. Blood pressure circadian rhythms and adverse outcomes in type 2 diabetes patients diagnosed with orthostatic hypotension. **Journal of diabetes investigation**, v. 9, n. 2, p. 383–388, 2018.

CHEON, C.-K.; NAM, H.-K.; LEE, K.-H.; et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in a Korean population. **Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society**, v. 57, n. 5, p. 870–874, 2015.

CHRISTAKOS, S.; DHAWAN, P.; VERSTUYF, A.; VERLINDEN, L.; CARMELIET, G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. **Physiological reviews**, v. 96, n. 1, p. 365–408, 2016.

COBUZ, C. The implications of the automatic blood pressure monitoring (ABPM) in the type I diabetes. **Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi**, v. 113, n. 2, p. 353–62, 2009.

CRAIG, M. E.; HATTERSLEY, A.; DONAGHUE, K. C. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatric diabetes**, v. 10, n. s12, p. 3-12, 2009.

D'AURIZIO, F.; VILLALTA, D.; METUS, P.; DORETTO, P.; TOZZOLI, R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? **Autoimmunity reviews**, v. 14, n. 5, p. 363–369, 2015. Netherlands.

DANEMAN, D. et al. Type 1 diabetes. **Lancet**, v. 367, n. 9513, p.847-58, 2006.

DANESCU, L. G.; LEVY, S.; LEVY, Joseph. Vitamin D and diabetes mellitus. **Endocrine**, v. 35, n. 1, p. 11-17, 2009.

DE FERRANTI, S. D.; DE BOER, I. H.; FONSECA, V.; et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. **Circulation**, v. 130, n. 13, p. 1110–1130, 2014.

DELANEY, A. et al. Pitfalls in the Measurement of the Nocturnal Blood Pressure Dip in Adolescents with Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, 2009.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP et al. (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England journal of medicine**, v. 1993, n. 329, p. 977-986, 1993.

DIB, S. A. Abordagem clínica dos fatores de risco cardiovascular no Diabetes tipo 1 In **Diabetes na prática clínica**. E-Book 2.0. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016.

DI FLAVIANI, A. et al. Impact of Glycemic and Blood Pressure Variability on Surrogate Measures of Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care**, v. 34, n. 7, p. 1605–1609, 2011.

DOST, A. et al, Pulse pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Germany and Austria. **Pediatr Diabetes**, v.15, p.236-43, 2014.

DOWNIE M.L.; ULRICH, E.H.; NOONE, D.G. An Update on Hypertension in Children With Type 1 Diabetes. **Can J Diabetes**, v. 42, n. 2, p.199-204, 2018.

EMDIN, C.A. et al. Blood Pressure Lowering in Type 2 DiabetesA Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v.313, n.6, p.603-615, 2015.

EURODIAB SUBSTUDY 2 STUDY GROUP et al. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 1, n. 42, p. 51-54, 1999.

FALUDI, A.A. et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arq Bras Cardiol.** v.109, n. 6, p.1-31,2017.

FELICIO, J. S. et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 88, n. 2, p. 206-211, 2007 .

FELICIO, J. S.; DE SOUZA, A. C. C. B.; KOURY, C. C.; et al. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus in the different geographical regions of Brazil: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 7, p. 87, 2015.

FELICIO, J. S.; PACHECO, J. T.; FERREIRA, S. R.; et al. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients. **Cardiovascular diabetology**, v. 5, p. 19, 2006.

FERREIRA, C. E. S. et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH) D. 2017.

FERREIRA, L. T., et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arq. bras. ciênc. saúde.** v.36, n. 3, 2012.

FORMAN, J. P.; CURHAN, G. C.; TAYLOR, E. N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 52, n. 5, p. 828–832, 2008.

FORMAN, J. P.; GIOVANNUCCI, E.; HOLMES, M. D.; et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 49, n. 5, p. 1063–1069, 2007.

FOSS-FREITAS, M. C.; MARQUES, J. W.; FOSS, M. C. Neuropatia autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 52, n. 2, p. 398-406, 2008 .

FRANCO, L. Epidemiologia e classificação do diabetes mellitus. In WASCHENBER, B. L. **Tratado de Endocrinologia.** 2ª edição. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014, p. 355-65.

FRONCZAK, C. M.; BARON, A. E.; CHASE, H. P.; et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. **Diabetes care**, v. 26, n. 12, p. 3237–3242, 2003.

GORDIN, D. et al. Glucose variability, blood pressure and arterial stiffness in type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 80, n. 3, p. e4–e7, 2008.

GRUBER, B. M. [The phenomenon of vitamin D]. **Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)**, v. 69, p. 127–139, 2015.

GUBITOSI-KLUG, R. A.; BRAFFETT, B. H.; WHITE, N. H.; et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. **Diabetes care**, v. 40, n. 8, p. 1010–1016, 2017.

HANSEN, T. W. et al. Prognostic Value of Reading-to-Reading Blood Pressure Variability Over 24 Hours in 8938 Subjects From 11 Populations. **Hypertension**, v. 55, n. 4, p. 1049–1057, 2010.

HANSEN, T. W.; THIJIS, L.; LI, Y.; et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 55, n. 4, p. 1049–1057, 2010.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a Debate. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 7, n. 2, p. 73–75, 2011.

HYPPÖNEN, E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **The Lancet**, v.38, n. 9292, p. 1500 – 03, 2001.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Dietary Reference Intakes (DRIs) for calcium and vitamin D. Report at a glance 2011.** Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/DRI-Values.aspx>, 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF. **Diabetes Atlas**, 8ª ed. 2017. Disponível em: < [http://www.diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN/](http://www.diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/) >. Acessado em: 26/03/2018.

INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE et al. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes care**, v. 32, n. 7, p. 1327-1334, 2009.

IZE-LUDOW, D., SPERLING, M. A. The classification of diabetes Mellitus: a conceptual Framework. **Pediatr Clin N Am**, v. 52, p.1533–52, 2005.

IZZEDINE, H.; LAUNAY-VACHER, V.; DERAY, G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: A target organ damage? **International Journal of Cardiology**, v.107, p.343-9, 2006.

JEONG, H. Y.; PARK, K. M.; LEE, M. J.; et al. Vitamin D and Hypertension. **Electrolyte & blood pressure : E & BP**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2017.

KARIO, K.; PICKERING, T. G.; HOSHIDE, S.; et al. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system. **American journal of hypertension**, v. 17, n. 8, p. 668–675, 2004.

KARIO, K.; PICKERING, T. G.; UMEDA, Y.; et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. **Circulation**, v. 107, n. 10, p. 1401–1406, 2003.

KATSAROU, A.; GUDBJORNSDOTTIR, S.; RAWSHANI, A.; et al. Type 1 diabetes mellitus. **Nature reviews. Disease primers**, v. 3, p. 17016, 2017. England.

KELISHADI, R. et al . Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 90, n. 1, p. 28-34, 2014.

KIMBALL, S.; FULEIHAN, G. E. H.; VIETH, R. Vitamin D: a growing perspective. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 45, n. 4, p. 339-414, 2008.

KRAUSE, R.; BUHRING, M.; HOPFENMULLER, W.; HOLICK, M. F.; SHARMA, A. M. Ultraviolet B and blood pressure. **Lancet (London, England)**, ago. 1998. England.

LA SIERRA, A. et al. Prevalence and Factors Associated With Circadian Blood Pressure Patterns in Hypertensive Patients. **Hypertension**, v. 53, p. 466-72, 2009.

LAUGESEN, E. et al. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. **Diabetic Medicine**, v. 32, n. 7, p. 843–852, 2015.

LEGARTH, C.; et al, The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 2, p. 455-469, 2018.

LEITÃO, C. B. et al. Monitorização ambulatorial da pressão arterial e diabetes melito tipo 2. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 89, n. 5, p. 347–354, 2007.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LI, Y.; THIJIS, L.; HANSEN, T. W.; et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 55, n. 4, p. 1040–1048, 2010.

LI, Y.C. et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 89, n.90, p. 368-392, 2004.

LICHTENSTEIN, A. et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 59, n. 5, p. 495-506, 2013 .

LIPS, P., et al, Vitamin D and type 2 diabetes, **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.173, p. 280-5, 2017.

LOPEZ, E. R. et al. CYP27B1 polymorphisms variants are associated with type 1 diabetes mellitus in Germans. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 89, p. 155-157, 2004.

LOTIFY, M. et al. **Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review**. Current Diabetes Reviews, v. 13, n.1, p. 3-10, 2017.

LUONG, K.; NGUYEN, L. T.; NGUYEN, D. N. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 21, n. 4, p. 338, 2005.

LYRA, R. Diabetes Melito Classificação e Diagnóstico. In VILLAR, L. **Endocrinologia Clínica**, 6ª edição, São Paulo: Guanabara Koogan, 2016, p. 641 -56.

MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. . **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2014.

MALACHIAS, M.V.B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 14-17, 2016 .

MANCIA, G.; VERDECCHIA, P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. **Circulation research**, v. 116, n. 6, p. 1034–1045, 2015. United States.

MANN, M. C.; HOLLENBERG, M. D.; HANLEY, D. A.; AHMED, S. B. Vitamin D, the autonomic nervous system, and cardiovascular risk. **Physiological reports**, abr. 2015.

MANSON, J. E. et al. Vitamin D Deficiency-Is There Really a Pandemic? **The New England journal of medicine**, v. 375, n. 19, p. 1817-1820, 2016.

MARASCHIN, J. F., et al. Classificação do Diabete Melito. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 2, p. 40-7, 2010.

MARGOLIS, K. L.; RAY, R. M.; VAN HORN, L.; et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 52, n. 5, p. 847–855, 2008. United States.

MARLER, J. R.; PRICE, T. R.; CLARK, G. L.; et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. **Stroke**, v. 20, n. 4, p. 473–476, 1989.

MARQUES, C.D.L. et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 50, n. 1, p. 67-80. 2010 .

MAYER-DAVIS, E. J. et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 15, p. 1419–1429, 2017.

MILLER, M. E., et al. Suplementação de vitamina D em pacientes com diabete melito tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica diminui pressão arterial medida por MAPA. **Clin Biomed Res.**, v. 37, 2017.

MIRHOSSEINI, N.; VATANPARAST, H.; KIMBALL, S. M. The Association between Serum 25(OH)D Status and Blood Pressure in Participants of a Community-Based Program Taking Vitamin D Supplements. **Nutrients**, v. 9, n. 11, 2017.

MØLLER, N. Acute Metabolic Complications of Diabetes: Diabetic Ketoacidosis and the Hyperosmolar Hyperglycemic State. **Textbook of Diabetes**. 2016.

MOLVEN, A. et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 57, n. 4, p. 1131-1135, 2008.

MOREIRA, J.S.R. **Associação entre níveis séricos de vitamina d, estilo de vida e pressão arterial em pacientes com diabete melito tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica**. Dissertação (Mestrado).- Faculdade de Medicina Programa De Pós-Graduação Em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo E Nutrição, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2017.

MORY, D. B. **Poliformismos do gene do receptor da vitamina D no diabete melito do tipo 1**. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina. Programa de pós-graduação em Ciências, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2008.

MULLER, J. E.; STONE, P. H.; TURI, Z. G.; et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. **The New England journal of medicine**, v. 313, n. 21, p. 1315–1322, 1985.

NAIK, R. G.; PALMER, J. P. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 4, n. 3, p. 233–241, 2003.

NAJAFI, M. T.; KHALOO, P.; ALEMI, H.; et al. Ambulatory blood pressure monitoring and diabetes complications: Targeting morning blood pressure surge and nocturnal dipping. **Medicine**, v. 97, n. 38, p. e12185, 2018.

NAYAK, S. B.; RAMNANANSINGH, T. G. Evaluation of vitamin D relationship with type 2 diabetes and systolic blood pressure. **BMJ open diabetes research & care**, v. 4, n. 1, p. e000285, 2016.

NEVES, J.A.; NEVES, J.A.; OLIVEIRA, R.C.M.. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão. **J. vasc. bras.**, Porto Alegre , v. 15, n. 3, p. 224-233, 2016 .

NOBRE F, MION JR. D, GOMES MAM, et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. **Arq Bras Cardiol**. 110(5Supl.1):1-29, 2018

NORMAN, A. W.; BOUILLON, R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. **Experimental Biology and Medicine**, v. 235, n. 9, p. 1034-1045, 2010.

ONG, L. et al. Current 25-hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? **Clinica chimica acta**, v. 413, n. 13, p. 1127-1134, 2012.

ONKAMO, P.; VAANANEN, S.; KARVONEN, M.; TUOMILEHTO, J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. **Diabetologia**, v. 42, n. 12, p. 1395-1403, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. OMS. **Global Report on Diabetes**. 2016. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf)>. Acessado em: 26/03/2018.

PADMINI, S. et al. Cardiac autonomic neuropathy and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus- a cross-sectional analysis **J. Evid. Based Med. Health**, v. 4, n.14, p.2349-2562, 2017.

PALATINI, P. et al. Added Predictive Value of Night-Time Blood Pressure Variability for Cardiovascular Events and Mortality. **Hypertension**, 2014.

PALMER, J. P. et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. **Science**, v. 222, n. 4630, p. 1337-1339, 1983.

PAPATHEOROROU et al. Complications of Diabetes 2017. **Journal of Diabetes Research**, p1-4, 2018.

PARATI, G. et al. Assessment and interpretation of blood pressure variability in a clinical setting. **Blood pressure**, v.22, 2013.

PEDROSA, M.A.C.; CASTRO, M. L. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49, n. 4, p. 495-502, 2005 .

PETRIE, J. R.; GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. **The Canadian journal of cardiology**, v. 34, n. 5, p. 575-584, 2018.



PFEIFER M. et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels. , 2011.

PFEIFER, M.; BEGEROW, B.; MINNE, H. W.; NACHTIGALL, D.; HANSEN, C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 86, n. 4, p. 1633–1637, 2001.

PIEPOLI, M. F., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice **Atherosclerosis**, v. 252, p. 207-74, 2016.

PIMAZONI NETTO, A. et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 1, p.31-48, 2009.

PITTAS, A. G.; DAWSON-HUGHES, B. Vitamin D and diabetes. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 121, n. 1, p. 425-429, 2010.

POCIOT, F.; LEMMARK, A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. **The Lancet**. v. 387, n.10035, p. 2264, 2016.

PONSONBY, A. L. et al. Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a meta-regression analysis. **American journal of epidemiology**, v. 168, n. 4, p. 358-365, 2008.

POP-BUSUI, R. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. **Diabetes Care**, v. 33, p. 1578-1584, 2010.

POWE, C. E. et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D in blacks and whites. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 9, p. 880-1, 2014.

PREMAOR, M. O.; FURLANETTO, T. W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 1, p. 25-37, 2006.

PUÑALES, M. K. C. et al. Como a monitorização contínua de glicose subcutânea pode colaborar na interpretação dos valores da HbA1c no diabetes melito tipo 1?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 299-306, 2008

RAFAELLI, R. A. et al. Influência da vitamina D nas doenças endocrinometabólicas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 36, n. 1Supl, p. 333-348, 2015.

RAMAGOPALAN, S. V. et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. **Genome research**, v. 20, n. 10, p. 1352-1360, 2010.

RASSI, N.; SALLES, J. E. N.; SILVA, S. C. Insulinoterapia no Diabetes Melito tipo 1. In VILLAR, L. **Endocrinologia Clínica**, 6ª edição, São Paulo: Guanabara Koogan, 2016, p. 695-707.

RODACKI, M., OLIVEIRA, J. E. P., MILECH, A. Hipertensão e diabetes In: **Endocrinologia e Diabetes** - 2a. 2a edição ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2009.

ROSAS-PERALTA, M. et al. Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, v. 54, p 6-51, 2016.

ROSS, A. C. et al. Institute of Medicine. Committee to Review. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington, DC: The National Academies Press 2011.

SAKI, F. et al. Vitamin D deficiency and the associated factors in children with type 1 diabetes mellitus in southern Iran. **Int J Diabetes Dev Ctries**, v. 37, n. 1, p. 78-84, 2017.

SALWA, P. Variability of circadian blood pressure profile during 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients. **Kardiologia Polska**, v. 72, n.5, p. 432-437, 2014.

SAMPANIS, C.; ZAMBOULIS, C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. **Hippokratia**, v. 12, n. 2, p. 74–80, 2008.

SCHMID, H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 2, p. 232-243, Mar. 2007.

SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L.A.. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 53, n. 5, p. 625-633, July 2009.

SCRAGG R, SOWERS MF, BELL C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Healthy and Nutrition Examination Survey. **J Am Hyper**. 2007;20(7):713-9, 2007.

SCRAGG, R.; KHAW, K. T.; MURPHY, S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. **European journal of clinical nutrition**, v. 49, n. 9, p. 640–646, 1995.

SHEPPARD, J. P.; HODGKINSON, J.; RILEY, R.; et al. Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review. **American journal of hypertension**, v. 28, n. 1, p. 30–41, 2015.

SINGH, R. et al. Blood Pressure and Blood Glucose Variability, the Silent Killers, in Subjects with Diabetes Mellitus, Flying Blue. A Tribute to Dr. Franz Halberg on the Anniversary of His Death (June 9, 2013). **World Heart Journal**, v. 8, n. 2, p. 1556–4002, 2016.

SIQUEIRA, A. F. A.; ALMEIDA-PITITTO, B. DE; FERREIRA, S. R. G. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 2, p. 257–267, 2007.

SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241–255, 2017.

SLUYTER, J. D.; CAMARGO, C. A. J.; STEWART, A. W.; et al. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D Supplementation on Central Blood Pressure Parameters: A Randomized Controlled Trial Substudy. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 10, 2017.

SMOLENSKY M.H.; HERMIDA R.C; PORTALUPPI F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. **Sleep Med Rev.**, v. 33, p. 4-16, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. SBC. V Diretrizes De Monitorização Ambulatorial Da Pressão Arterial (Mapa) e III Diretrizes De Monitorização Residencial Da Pressão Arterial (MRPA). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 97, n. 3, supl. 3, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes (2017-2018)**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2017. Disponível em:< <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acessado em: 20 mar. 2018.

SPERLING, M. et al, Diabetes Melito. In Sperling et al. **Endocrinologia pediátrica**. 4ª edição: Rio de Janeiro, Elsevier, 2015.

STERGIOU, G. S. et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions – Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 9, p.1665-77, 2016.

STEVENS, S. L. Blood pressure variability and cardiovascular disease:systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 354, n. 4098, 2016.

STOLARZ-SKRZYPEK, K. et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. **Hypertension Research**, v. 33, n. 8, p. 757–766, 2010.

TAYLOR, K.S. et al. Heterogeneity of Prognostic Studies of 24-Hour Blood Pressure Variability: Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v.10, n.5, 2015.

THE ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**, v.358, n.24, p.2560-72, 2008.

THRAILKILL, K. M.; FOWLKES, J. L. The role of vitamin D in the metabolic homeostasis of diabetic bone. **Clinical reviews in bone and mineral metabolism**, v. 11, n. 1, p. 28–37, 2013.

TIRABASSI, G.; SALVIO, G.; ALTIERI, B.; et al. Adrenal disorders: Is there Any role for vitamin D? **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 18, n. 3, p. 355–362, 2017.

TIZAOUI, K. et al. Contribution of *VDR* polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: Systematic review of case–control studies and meta-analysis. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 143, p. 240-9, 2014.

TRUDEAU, L.; GILBERT, J. Diabetes and Hypertension: The Low and High Points. **Can J Diabetes**, v.42, n. 2, p. 113 -4, 2018.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **The lancet**, v. 352, n. 9131, p. 837-853, 1998.

VAIDYA, A.; FORMAN J.P.Vitamin D and Hypertension.**Hypertension**, v. 56, p. 774-9, 2010.

VAN ETTEN, E.; VERLINDEN, L.; GIULIETTI, A.; et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: functional impact on the immune system. **European journal of immunology**, v. 37, n. 2, p. 395–405, 2007.

VILJOEN, A. et al. Analytical quality goals for 25-vitamin D based on biological variation. **J. Clin. Lab. Anal.**, v. 25, p. 130-3, 2011.

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

WADHWANIA, R. Is Vitamin D Deficiency Implicated in Autonomic Dysfunction? **Journal of pediatric neurosciences**, v. 12, n. 2, p. 119–123, 2017.

WAGNER, D.; HANWELL, H. E. C.; VIETH, R. An evaluation of automated methods for measurement of serum 25-hydroxyvitamin D. **Clinical biochemistry**, v. 42, n. 15, p. 1549–1556, 2009.

WHELTON, P. K.; CAREY, R. M. The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. **JAMA**, v. 318, n. 21, p. 2073–2074, 2017.

WILHELM, M.; WINKLER, A.; RIEF, W.; DOERING, B. K. Effect of placebo groups on blood pressure in hypertension: a meta-analysis of beta-blocker trials. **Journal of the American Society of Hypertension : JASH**, v. 10, n. 12, p. 917–929, 2016. United States.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation**, 46p., 2006. Disponível em [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf). Acessado em: 15 de março de 2018.

YIU, Y.-F.; YIU, K.-H.; SIU, C.-W.; et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes. **Atherosclerosis**, v. 227, n. 1, p. 140–146, 2013.

ZIEGLER, A. G.; REWERS, M.; SIMELL, O.; et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. **JAMA**, v. 309, n. 23, p. 2473–2479, 2013.

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

ZIPITIS, C. S.; AKOBENG, A. K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Archives of disease in childhood**, v. 93, n. 6, p. 512–517, 2008.

ZITTERMANN, A.; FRISCH, S.; BERTHOLD, H. K.; et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. **The American journal of clinical nutrition**, v. 89, n. 5, p. 1321–1327, 2009. United States.

## **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 ultra-rápida 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.

#### **QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?**

Iniciais do (a) Paciente: \_\_\_\_\_

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.

#### COMO SERÃO COLETAS AS AMOSTRAS DE SANGUE?

Duas amostras de sangue (total 50 mL) serão colhidas em um intervalo de 14 dias nas  
Iniciais do (a) Paciente: \_\_\_\_\_

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/UFGA, 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 Iniciais do (a) Paciente: \_\_\_\_\_  
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.

## 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

Iniciais do (a) Paciente: \_\_\_\_\_



(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: 3201-6600).

## 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 DESTA 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?

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 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 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.

Iniciais do (a) Paciente: \_\_\_\_\_

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:

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

Iniciais do (a) Paciente: \_\_\_\_\_

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: 3201-6600).

## 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 C – VISITA 1 – TRIAGEM



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

DATA: \_\_\_\_\_ VISITA 1 TRIAGEM ÁS: \_\_\_\_\_

PROCOLO: 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 amostra 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 D – VISITA 2



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

DATA: \_\_\_\_\_

**VISITA 2**

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 recuperar)? **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 CONROLE 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 biorepósito	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 E – VISITA 3



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

DATA: \_\_\_\_\_

**VISITA 3**

ÀS: \_\_\_\_\_

PROCOLO: 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 recuperar)? **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 CONROLE 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 biorepositório	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 F – VISITA 4 – FINAL



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

DATA \_\_\_\_\_ VISITA 4      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 – EQUAÇÃO CKD-EPI

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).

Adaptado para o português de Levey et al. (2009).

$$\text{TFG (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{Cr/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018$$

[mulher] x 1,159 [negro]

TFG: taxa de filtração glomerular; Cr: creatinina sérica; k é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens;  $\alpha$  é -0,329 para mulheres e -0,411 para homens; min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; max indica o máximo de creatinina sérica ou 1.

## ANEXO B – 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.

*Prof. Dr. João Soares Felício*  
*Ana Calábria*  
Mestre em  
Epidemiologia e Saúde Pública  
FUPA - UNICAMP - TROPICAL  
HOSPITAL

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

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUJBB/UFPA  
Rua dos Mundurucus, 4487 - Guamá CEP. 66.073-000 Belém / Pará - Brasil Fone/Fax: (91)3201 6754/ PABX:  
(91)3201 8690 Ramal: 6764 E-mail: [cephujsb@yahoo.com.br](mailto:cephujsb@yahoo.com.br) Blogger: [www.cephujsb.blogspot.com.br](http://www.cephujsb.blogspot.com.br)



EBSERH



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



diário padrão utilizado no Centro de Pesquisa. O material será entregue ao paciente nas visitas 1 e 3 e retornará ao centro preenchido nas visitas 2 e 4. Além do perfil de 7/8 pontos, o paciente será orientado a registrar no diário as mudanças de dose de insulina e hipoglicemias que ocorrerem no período de estudo.

**E – Será acrescentado na metodologia um detalhamento sobre a realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial.**

**F – Esclarecimento da fase de extensão com o uso do placebo** - Caso os níveis de vitamina D não tenham se elevado na visita 3 em relação ao basal em decorrência de falta de aderência do paciente e não estiver em uso de placebo, este terá a opção, caso aprovado pelo investigador, de utilizar colecalciferol aberto por mais 12 semanas para a reavaliação das complicações no diabetes. – Este período de extensão acarretará na realização de mais uma visita (Visita 4) com 12 semanas.

**G – Criar a versão de 04 de julho de 2017, incluindo as modificações desta emenda no termo de Consentimento Livre e Esclarecido e no Termo de Assentimento.**

## **2 – Justificativa da Emenda:**

2.1 A inclusão da pesquisadora Natércia Neves Marques de Queiroz é justificada pela sua participação na realização do subprojeto: "Vitamina D, retinopatia diabética e monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1", como parte do projeto: "Influência da suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com Diabetes tipo 1".

2.2 Será realizado um estudo duplo-cego com grupo controle em uso de placebo de colecalciferol avaliando os parâmetros de eficácia da vitamina D no tratamento da doença renal do diabetes.

2.3 Necessidade de utilização de diário padrão no centro de pesquisa para registrar variações na dose de insulina, glicemia capilar e hipoglicemias que ocorreram ao longo estudo.

2.4 Necessidade de detalhar o procedimento de monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas.

Por estar de acordo com a Resolução nº 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil, este Colegiado manifesta-se pela Aprovação da Emenda em 01 de agosto de 2017.



## ANEXO C – APROVAÇÃO DA EMENDA



EBSERH



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



Carta nº. 004/2017/CEP/HUJBB

Belém, 01 de agosto de 2017.

**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 6 de 17 de julho de 2017**, 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. Karen Miléo Felício*. Esta Emenda visa informar a inclusão da seguinte colaboradora: Natércia Neves Marques de Queiroz e também aprovação de seus respectivos Termo de Consentimento e Termo de Assentimento, versão de 04 de julho de 2017.

A.1 A pesquisadora Natércia Neves Marques de Queiroz” será autora do subprojeto: “Vitamina D, retinopatia diabética e monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1”

**B- Criação do seguinte subprojeto:** “Vitamina D, retinopatia diabética e monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1” sob responsabilidade do professor João Felício.

**C- Inclusão do seguinte parágrafo na metodologia sobre a inclusão de um grupo controle com uso de placebo para futuras comparações** – Será incluído no estudo um grupo controle, o qual utilizará placebo de colecalciferol 1:2 (4000/10000 UI/placebo)/dia de maneira cega e randomizada.

**D - Esclarecimento e padronização de como será realizado o perfil glicêmico e a coleta de dados sobre doses de insulina e hipoglicemias** – A metodologia realizada é fornecer ao paciente o glicosímetro com as fitas necessárias para a realização de perfil de 7/8 pontos de glicemia capilar e um



EBSERH

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



Carta nº. 004/2017/CEP/HUJBB

Belém, 01 de agosto de 2017.

**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 6 de 17 de julho de 2017**, 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. Karrem Miléo Felício*. Esta Emenda visa informar a inclusão da seguinte colaboradora: *Natércia Neves Marques de Queiroz* e também aprovação de seus respectivos Termo de Consentimento e Termo de Assentimento, versão de 04 de julho de 2017.

A.1 A pesquisadora *Natércia Neves Marques de Queiroz* será autora do subprojeto: **“Vitamina D, retinopatia diabética e monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1”**

**B- Criação do seguinte subprojeto:** **“Vitamina D, retinopatia diabética e monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1”** sob responsabilidade do professor *João Felício*.

**C- Inclusão do seguinte parágrafo na metodologia sobre a inclusão de um grupo controle com uso de placebo para futuras comparações** – Será incluído no estudo um grupo controle, o qual utilizará placebo de colecalciferol 1:2 (4000/10000 UI/placebo)/dia de maneira cega e randomizada.

**D - Esclarecimento e padronização de como será realizado o perfil glicêmico e a coleta de dados sobre doses de insulina e hipoglicemias** – A metodologia realizada é fornecer ao paciente o glicosímetro com as fitas necessárias para a realização de perfil de 7/8 pontos de glicemia capilar e um



EBSERH



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



diário padrão utilizado no Centro de Pesquisa. O material será entregue ao paciente nas visitas 1 e 3 e retornará ao centro preenchido nas visitas 2 e 4. Além do perfil de 7/8 pontos, o paciente será orientado a registrar no diário as mudanças de dose de insulina e hipoglicemias que ocorrerem no período de estudo.

**E – Será acrescentado na metodologia um detalhamento sobre a realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial.**

**F – Esclarecimento da fase de extensão com o uso do placebo** - Caso os níveis de vitamina D não tenham se elevado na visita 3 em relação ao basal em decorrência de falta de aderência do paciente e não estiver em uso de placebo, este terá a opção, caso aprovado pelo investigador, de utilizar colecalciferol aberto por mais 12 semanas para a reavaliação das complicações no diabetes. – Este período de extensão acarretará na realização de mais uma visita (Visita 4) com 12 semanas.

**G – Criar a versão de 04 de julho de 2017, incluindo as modificações desta emenda no termo de Consentimento Livre e Esclarecido e no Termo de Assentimento.**

## **2 – Justificativa da Emenda:**

2.1 A inclusão da pesquisadora Natércia Neves Marques de Queiroz é justificada pela sua participação na realização do subprojeto: "Vitamina D, retinopatia diabética e monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1", como parte do projeto: "Influência da suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com Diabetes tipo 1".

2.2 Será realizado um estudo duplo-cego com grupo controle em uso de placebo de colecalciferol avaliando os parâmetros de eficácia da vitamina D no tratamento da doença renal do diabetes.

2.3 Necessidade de utilização de diário padrão no centro de pesquisa para registrar variações na dose de insulina, glicemia capilar e hipoglicemias que ocorreram ao longo estudo.

2.4 Necessidade de detalhar o procedimento de monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas.

Por estar de acordo com a Resolução nº 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil, este Colegiado manifesta-se pela Aprovação da Emenda em 01 de agosto de 2017.





EBSERH



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



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.

Situação: **Aprovado**.

Belém, 01 de agosto de 2017.

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

### **1.1.1.1.1 APÊNDICE G - BIORREPOSITÓRIO**

#### **1.1.1.1.2**

##### 1. Sumário

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e obtenção de TCLE o soro dos pacientes incluídos no estudo foi armazenado em freezer a temperatura  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  no Centro de Pesquisa em Endocrinologia do HUIBB/UFPA, cujos responsáveis são o Prof. Dr. João Soares Felício, Elizabeth Sumi Yamada orientadores desse estudo e Karem Miléo Felício, autora do mesmo. As amostras foram 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 foi realizada sem prévia submissão e aceite do CEP dessa instituição, conforme resolução CNS Nº 441 de 12 de maio de 2011.

##### 2. 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.

##### 3. Consentimento

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

##### 4. Submissão

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

## 5. Regulamento

O material foi armazenado e o sigilo do paciente foi garantido. A identificação das amostras foi realizada pelas iniciais e número de prontuários dos sujeitos com os dados respectivos. Foi realizado log de temperatura 2 vezes ao dia, diariamente, para garantir a conservação das amostras. O material foi armazenado no Centro de Pesquisa em Endocrinologia do HUIBB/UFPA, cujo responsável é o Prof. Dr. João Soares Felício, 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.

## 6. Transferência

Caso necessário, a transferência de material biológico humano armazenado entre biorrepositórios, da própria e de outra instituição, foi comunicada ao sujeito da pesquisa, sempre que possível ou, na impossibilidade, foi apresentada justificativa ao CEP da instituição.

## 7. Perda ou destruição das amostras

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

## 8. Retirada do consentimento

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