



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO  
CLÍNICO NO DIABETES**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE  
COLECALCIFEROL SOBRE A EXCREÇÃO URINÁRIA DE  
ALBUMINA EM PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS*  
TIPO 1**

Lorena Regina Velasco Guimarães Silva

BELÉM – PA  
2022



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO  
CLÍNICO NO DIABETES**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE  
COLECALCIFEROL SOBRE A EXCREÇÃO URINÁRIA DE  
ALBUMINA EM PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS*  
TIPO 1**

Lorena Regina Velasco Guimarães Silva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Mestre.

**Orientador:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Carolina Contente Braga de Souza.

BELÉM – PA  
2022

LORENA REGINA VELASCO GUIMARÃES SILVA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE COLECALCIFEROL  
SOBRE A EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA EM PACIENTES COM  
DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Atenção e Estudo Clínico no  
Diabetes da Universidade Federal do  
Pará como requisito para obtenção do  
grau de Mestre.  
Área de concentração: Medicina I.

Aprovado em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr<sup>a</sup> Ana Carolina Contente Braga de Souza.  
Universidade Federal do Pará  
Orientador

---

Prof<sup>a</sup>. Dr. João Soares Felício  
Universidade Federal do Pará  
Membro

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lílian Souza D'albuquerque  
Universidade Federal do Pará  
Externo

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Natércia Neves Marques de Queiroz  
Universidade Federal do Pará  
Membro

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

S586e Silva, Lorena Regina Velasco Guimarães.  
EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE  
COLECALCIFEROL SOBRE A EXCREÇÃO URINÁRIA DE  
ALBUMINA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS  
TIPO 1 / Lorena Regina Velasco Guimarães Silva. — 2022.  
100 f. : il. color.

Orientador(a): Prof<sup>a</sup>. Dra. Ana Carolina Contente Braga deSouza  
Souza

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto  
de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Atenção e  
Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2022.

1. Diabetes tipo 1 . 2. Colecalciferol. 3. Doença Renal do  
Diabetes. I. Título.

CDD 610.98115

---

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, autor e consumidor da minha fé, pelas oportunidades de crescimento profissional que tem me concedido, com amor e misericórdia.

À minha família, pelo incentivo e apoio incondicional, por acreditarem e sonharem comigo os pequenos e grandes sonhos.

À equipe do Serviço de Endocrinologia do Hospital João de Barros Barreto, pela acolhida e todo o aprendizado desde os dias de Residência Médica até o término deste programa de Mestrado.

À Dra. Ana Crolina Contente, orientadora deste trabalho, por ser uma exímia multiplicadora de conhecimento com paciência e dedicação inigualável.

Obrigada.

*A Sabedoria é a coisa principal; adquiere, pois, a sabedoria;  
sim, com tudo o que possuis, adquiere o conhecimento.*

*Provérbios 4:7*

## LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)2D3	1,25 Dihidroxi vitamina D ou 1,25(OH)2D
24-h UAE	24-hour urinary albumin excretion
24,25(OH)2D	24,25-Diidroxicolecalciferol ou 24,25-diidroxitamina D <sub>3</sub>
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
ΔVD	Percentual de variação de níveis de Vitamina D
ADA	Associação Americana de Diabetes (do inglês <i>American Diabetes Association</i> )
AGE	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> )
ARCHITECT	Analisador de imunoenaios
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CYP27B1	Gene ( <i>Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1</i> )
DAC	Doença arterial coronariana
DAP	Doença arterial periférica
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>
DKD	<i>Diabetic kidney disease</i> (Doença renal do diabético)
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 ..... Diabetes *Mellitus* Tipo 2  
DNA.....*Deoxyribonucleic acid*  
DRC ..... Doença renal crônica  
DRCT ..... Doença renal crônica terminal  
DRD ..... Doença renal do diabetes  
eGFR .....*Estimated glomerular filtration rate*  
EUA.....Excreção urinária de almunina  
FC..... Frequência cardíaca  
FGF-23.....*Fibroblast growth factor 23*  
HAS..... Hipertensão arterial sistêmica  
HbA1c ..... Hemoglobina glicada  
HDL.....*HDL-cholesterol*  
HLA ..... Antígeno Leucocitário Humano (do inglês *human leukocyte antigen*)  
HPLC ..... Cromatografia líquida de alta performance (do inglês *High Performance Liquid Chromatography*)  
[HR].....*hazard ratio*  
HUIBB ..... Hospital Universitário João de Barros Barreto  
IA2/IA-2B ..... Antitirosina- fosfatases  
IAA ..... Anti-insulina  
[IC] ..... Intervalo de confiança  
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*)  
LDL..... *Low-density lipoprotein*  
M24H ..... Microalbuminúria em amostra de 24 horas.  
MDRD..... *Modification of Diet in Renal Disease*  
mg/dl..... miligramas de glicose em cada decilitro de sangue  
NPH..... *Neutral Protamine Hagedorn*

não- HDL .....*non-HDL cholesterol*  
ng/ml.....*nanogram/millilitre*  
OMS ..... Organização Mundial de Saúde  
PA ..... Pressão arterial  
PAD..... Pressão arterial diastólica  
PAS ..... Pressão arterial sistólica  
PCR ..... Proteína C reativa  
PEPTÍDEO C.....Cadeia curta de aminoácidos  
PKC.....*Protein Kinase C*  
PPAR-d ..... Receptores delta 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  
SGLT2.....*Sodium-glucose Cotransporter-2*  
SPSS..... *Statistical Package for Social Sciences*  
SRAA ..... Sistema renina angiotensina aldosterona  
TA ..... Termo de Assentimento  
TCLE..... Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
T1DM .....Type 1 diabetes  
TFG ..... Taxa de filtração glomerular  
TTOG ..... Teste de tolerância oral a glicose  
UFPA ..... Universidade Federal do Pará  
UACR .....*Urinary albumin:creatinine ratio*  
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 element*)  
VDR-RXR.....*Vitamin D receptor (VDR) and retinoid X receptor (RXR)*

VLDL..... *Very Low Density Lipoprotein*

WHO.....*World Health Organization*

Znt8A ..... Antitransportador de zinco (do inglês *Zinc Transporter 8 Autoantibody*)

## RESUMO

A doença renal do diabetes (DRD) é a principal causa de doença renal crônica. O primeiro sinal clínico desta condição é a microalbuminúria, atualmente denominada excreção urinária de albumina (EUA) elevada. Estudos experimentais, observacionais e ensaios clínicos realizados nos últimos anos sugerem o papel eficaz da vitamina D (VD) e a ação sinérgica desta com inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona para neutralizar a piora da DRD. O presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de altas doses de colecalciferol sobre a excreção urinária de albumina em pacientes com DM1. Para isso foi realizado ensaio clínico, no qual pacientes com DM1 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, que foram divididos em dois grupos, segundo níveis basais de 25-hidroxi-vitamina D - 25(OH)D - para receber colecalciferol nas doses de 10000 UI dia, se 25(OH)D < 30 ng/ml e 4000 UI ao dia de colecalciferol, se 25(OH)D ≥ 30 ng/ml, por um período de 3 meses. Antes e após a intervenção, os pacientes foram submetidos a coletas de microalbuminúria de 24 horas e microalbuminúria isolada. Foram incluídos neste estudo 64 pacientes, com média de idade de 27,9 ± 10,6 anos e tempo médio de duração do diabetes de 11,8 ± 7,9 anos. Observou-se aumento significativo nos níveis de 25(OH)D (26,7 ± 9 versus 55,1 ± 24,1 ng/mL, p < 0,001) e redução da albuminúria em ambos os métodos avaliados ao fim do estudo, microalbuminúria em amostra isolada- UACR (62,5 ± 129,4 versus 55,6 ± 143,4 mg /g, p = 0, 0027) e microalbuminúria de 24 horas – M24H (76,4 ± 179,1 versus 58 ± 133,4 mg/ 24 h, p= 0,002). A prevalência de DRD reduziu de 37,5 % ao início do estudo para 25% após suplementação de colecalciferol. Nos pacientes classificados como microalbuminúricos (n=20) ao início do estudo, observou-se além de redução significativa na EUA avaliada por meio de M24h, reversão da microalbuminúria em 40% dos pacientes da amostra (n=8). Os resultados do presente trabalho sugerem que a suplementação de altas doses de VD pode promover redução na EUA em indivíduos com DM1, em especial naqueles nos estágios iniciais da DRD (microalbuminúricos).

**Palavras-chave:** Diabetes tipo 1; Colecalciferol; Doença Renal do Diabetes;

## ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) is the leading cause of chronic kidney disease. The first clinical sign of this condition is microalbuminuria, currently called elevated urinary albumin excretion (UAE). Experimental and observational studies and clinical trials conducted in recent years suggest the effective role of vitamin D (VD) and its synergistic action with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system to counteract the worsening of DKD. The present study aimed to evaluate the effects of administration of high doses of cholecalciferol in the UAE of patients with type 1 diabetes (T1DM). For this, a clinical trial was carried out, in which patients with T1DM treated at the Endocrinology Division, University Hospital João de Barros Barreto, Federal University of Pará (Belém, Brazil), were divided into two groups, according to baseline levels of 25-hydroxy-vitamin D - 25(OH)D - to receive cholecalciferol at doses of 10000 IU per day if 25(OH)D < 30 ng/ml and 4000 IU per day of cholecalciferol if 25(OH)D ≥ 30 ng/ml, for a period of 3 months. Before and after the intervention, patients underwent 24-hour microalbuminuria and isolated microalbuminuria collections. A total of 64 patients were included in this study, with a mean age of 27.9 ± 10.6 years and a mean duration of diabetes of 11.8 ± 7.9 years. There was a significant increase in 25(OH)D levels (26.7 ± 9 versus 55.1 ± 24.1 ng/mL, p < 0.001) and a reduction in albuminuria in both methods evaluated, microalbuminuria in an isolated sample (urinary albumin:creatinine ratio) - UACR (62.5 ± 129.4 versus 55.6 ± 143.4 mg/g, p = 0.0027) and 24-hour urinary albumin excretion - 24-h UAE (76.4 ± 179.1 versus 58 ± 133.4 mg/ 24 h, p=0.002). The prevalence of DKD decreased from 37.5% at baseline to 25% after cholecalciferol supplementation. In patients classified as microalbuminuric (n=20) at the beginning of the study, in addition to a significant reduction in UAE assessed by 24-h UAE, reversion of microalbuminuria was observed in 40% of the patients in the sample (n=8). The results of the present study suggest that VD high-dose supplementation can promote a reduction in UAE in individuals with T1DM, especially in those in the early stages of DKD (microalbuminuric).

**Key-words:** Type 1 diabetes; Cholecalciferol; Diabetic Kidney Disease;

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	6
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	8
2.1 Diabetes <i>mellitus</i> .....	8
2.2 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1 .....	10
2.3 Doença Renal do Diabetes .....	13
2.4 Vitamina D .....	19
2.5 Diabetes e Vitamina D .....	24
2.6 Diabetes tipo 1 X Doença Renal do Diabetes X Vitamina D.....	27
3. OBJETIVOS .....	31
3.1 Objetivo Geral.....	31
3.2 Objetivos Específicos .....	31
4. APLICABILIDADE .....	32
5. MÉTODO .....	33
5.1 Hipótese .....	33
5.2 Tipo de estudo.....	33
5.2.1 Desenho do estudo.....	33
5.2.2 Pacientes .....	34
5.2.3 Local da pesquisa .....	34
5.2.4 Critérios de Inclusão.....	35
5.2.5 Critérios de Exclusão.....	36
5.2.6 Coleta de Dados .....	36
5.2.7 Cronograma de visitas .....	39
5.2.8 Biorrepositório.....	40
5.3 Aspéctos éticos .....	40
5.4 Análise estatística .....	40
6 . RESULTADOS.....	42
7 . DISCUSSÃO.....	49
8 . CONCLUSÃO .....	54
9. REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	65
APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO.....	71
APÊNDICE C – VISITA 1 – TRIAGEM.....	77
APÊNDICE D – VISITA 2 .....	83
APÊNDICE E – VISITA 3.....	86
APÊNDICE F – VISITA 4 – FINAL.....	89
ANEXO A – EQUAÇÃO CKD-EPI .....	90
ANEXO B – APROVAÇÃO DO CEP .....	91
ANEXO C – APROVAÇÃO DA EMENDA.....	92

## 1. INTRODUÇÃO

A doença renal do diabetes (DRD) é a principal causa de doença renal crônica (DRC) e tem alto risco de progressão para o estágio terminal (SBD, 2022). O primeiro sinal clínico desta condição é a microalbuminúria, atualmente denominada excreção urinária de albumina elevada (ADA, 2022a). O bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) é considerado padrão ouro no tratamento da DRD (GEMBILLO et al.; 2019). Entretanto, pacientes com diabetes *mellitus* (DM) têm alto risco de deterioração progressiva da função renal associada a albuminúria, a despeito do tratamento com bloqueadores do SRAA e com Inibidores do cotransporter-2 de glicose sódica (SGLT2) (TIRYAKI; USALAN; SAYINER, 2016; SRIDHAR et al; 2020).

Embora a vitamina D (VD) seja amplamente discutida como potencial protetora renal na DRD, ainda não foi elucidada a hipótese de que a elevação dos níveis de 25OHD para valores constantes e normais, independente da variabilidade do ensaio, teria um possível efeito terapêutico na DRD. Além disso, a dose exata de suplementação para atingir níveis séricos normais e obter melhor benefício renal permanece incerta (GEMBILLO et al.; 2019). Portanto é necessário investigar esses aspectos por meio de mais ensaios clínicos, em maiores séries de pacientes, com acompanhamento adequado destes para confirmar os efeitos da VD sobre a DRD e assim avaliar a eficácia da terapia e a dosagem apropriada de suplementação. Adicionalmente, existem poucos estudos clínicos prospectivos que avaliem a suplementação de VD sobre a albuminúria em indivíduos com DM1.

Visando contribuir com o avanço do conhecimento nessa área, o presente trabalho traz como questão de pesquisa: “A elevação dos níveis de 25OHD para valores constantes e normais, independente da variabilidade do ensaio, teria um possível efeito terapêutico na DRD”?

Para responder a essa questão, a pesquisa teve como objetivo “avaliar os efeitos da suplementação de altas doses de colecalciferol sobre a excreção urinária de albumina em pacientes com DM1”.

Trata-se de uma pesquisa da maior importância, já identificada por Charoenngam e Holick (2020), que relataram em sua revisão sistemática que a Finlândia, um dos países com maior prevalência de DM1 no mundo, tem alta prevalência de deficiência de vitamina VD por conta do clima e da exposição solar reduzida de sua população durante boa parte do ano, o que corrobora a associação entre baixos níveis de VD e DM1.

Estudos experimentais, observacionais e ensaios clínicos realizados nos últimos anos sugerem o papel eficaz da VD e a ação sinérgica desta com inibidores do SRAA para neutralizar a piora da DRD e preservar os glomérulos e a integridade da barreira de filtração glomerular. O estudo VITAL, de ZEEUW et al. (2010), demonstrou os efeitos da administração do paricalcitol (19-nor-1,25-di-hidroxitamina D2, um análogo ativado da vitamina D), na redução da excreção urinária de albumina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Melo (2018) sugere que a VD tem papel anti-inflamatório e imunomodulador na resposta mediada por linfócitos Th1 contra células pancreáticas, o que corrobora para seu potencial nefroproteção na DRD. Adicionalmente, estudos experimentais com animais, têm sugerido que os análogos de VD podem ser capazes de suprimir a expressão da renina, inibir a proliferação de células mesangiais, reduzir a glomeruloesclerose e a expressão de marcadores fibrogênicos (ZHANG et al., 2008a; TAN; LI; LIU, 2006). Zhang et al. (2008b) também demonstraram que a combinação de bloqueadores do SRAA com VD melhora significativamente a DRD em ratos.

Portanto, nessa pesquisa foram envidados os esforços e a energia necessária para a elucidação dessas questões como colocadas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 *Diabetes mellitus*

O *Diabetes mellitus* (DM) corresponde a um grupo heterogêneo de distúrbios do metabolismo da glicose (ADA, 2022a). É caracterizado pela hiperglicemia crônica resultante de distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, em função de secreção insuficiente e/ou ausente de insulina, como também por defeitos da sua ação nos tecidos-alvo como o fígado, tecido muscular e adiposo (DELLA MANNA, 2007).

Uma epidemia de DM está em curso, de acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF) (2021), a qual estimou em 2021 que aproximadamente 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivem com diabetes. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes foi projetado para atingir um número de 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045. Três em cada quatro adultos com diabetes vivem em países de média e baixa renda.

O aumento da prevalência do diabetes está associado a diversos fatores, como rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevida dos indivíduos com diabetes (SBD, 2019).

A classificação atual do DM baseia-se na etiologia e não no tipo de tratamento, portanto, os termos "DM insulino dependente" e "DM insulino independente" devem ser eliminados dessa categoria classificatória (FRANCO, 2014). A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês *American Diabetes Association*) e no Brasil recomendada inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional (FRANCO, 2014). Há ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância a glicose diminuída. Essas categorias não são consideradas entidades clínicas, mas são referidas como fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCVs) (ADA, 2022a; SBD, 2022). Os outros tipos específicos de diabetes são aqueles causados por etiologias diversas, tais como defeitos genéticos na função da célula beta, defeitos genéticos na ação insulínica, doenças do pâncreas exócrino e diabetes induzido por drogas ou químicos (ADA, 2022a; KAULZKY-WILLER et al., 1997).

As duas principais etiologias são o DM1 e o DM2, que respondem por 5-10 % e 85-95 % dos casos, respectivamente (FRANCO, 2014). A distinção entre estes é, em geral, relativamente simples e baseia-se fundamentalmente em dados clínicos. Os sintomas clássicos da doença – poliúria, polidipsia e polifagia – estão presentes em, praticamente, 100 % dos casos de DM1. Os pacientes com DM2 frequentemente são assintomáticos ou oligossintomáticos, sendo diagnosticados em exames de rotina. Em casos duvidosos, a confirmação do diagnóstico é auxiliada por meio de dosagem de autoanticorpos contra antígenos das células beta pancreáticas e da medida de peptídeo C (MONTENEGRO JUNIOR et al., 2013).

O critério para o diagnóstico do DM foi modificado, em 1997, pela ADA e, posteriormente, aceito pela OMS e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). As modificações foram realizadas com a finalidade de prevenir de maneira eficaz as complicações micro e macrovasculares do DM (SBD, 2022).

Atualmente, são três os critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia: (1) sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual  $\geq 200$  mg/dL. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições; (2) glicemia de jejum  $>125$  mg/dL. Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia; (3) glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose  $> 199$  mg/dL (SBD, 2022) (TABELA 1),

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

<b>Categoria</b>	<b>Jejum*</b>	<b>2h após 75g de glicose</b>	<b>Casual**</b>
Glicemia normal	<100	<140	
Tolerância à glicose diminuída	>100 a <125	$\geq 140$ a 199	
Diabetes mellitus	>125	>199	$\geq 200$ (com sintomas clássicos) ***

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

\*\* glicemia plasmática casual é aquela realizada qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição;

\*\*\*os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Fonte: (SBD, 2022)

O teste oral de tolerância a glicose (TOTG) deve ser realizado com os cuidados preconizados pela OMS, com coleta laboratorial para diferenciação de glicemia de jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose. Tais critérios possuem nível A de evidência (ADA, 2022b).

De acordo com a ADA (2022a), a hemoglobina glicada (HbA1c) pode ser utilizada como critério diagnóstico para o DM, com o pressuposto de que avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo, e os valores se mantêm estáveis após a coleta. Indivíduos considerados diabéticos são aqueles com HbA1c  $\geq 6,5$  %, avaliada através do método HPLC (*high-performance liquid chromatography*), a ser confirmado em outra coleta, porém dispensável em caso de sintomas ou glicemia maior que 200 mg/dL (ADA, 2022b).

As complicações crônicas do DM são responsáveis pela maior parte da morbimortalidade relacionada à doença. As mais conhecidas são as complicações micro e macrovasculares. As microvasculares englobam a retinopatia, a DRD e a neuropatia. Dentre as macrovasculares, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica (DAP) e a doença vascular cerebral (SBD, 2019). Estudos demonstram que a hiperglicemia crônica está diretamente associada à essas complicações (DCCT, 1993; DCCT, 2000; UKPDS, 1998). Entretanto, outros fatores ainda não bem definidos podem predispor o início dessas alterações. Alguns indivíduos com DM, a despeito de longo tempo de duração da doença, não desenvolvem retinopatia ou DRD, sugerindo, a presença de um componente genético (BEM; KUNDE, 2006; DCCT, 1993; POWERS; MARCH; EVERT, 2008, RODRIGUES et al., 2010).

## **2.2 Diabetes Mellitus tipo 1**

O DM1 caracteriza-se por deficiência insulínica grave e corresponde a aproximadamente 10 % de todos os casos de diabetes, estimando-se um acometimento de cerca de 10 a 20 milhões de indivíduos no mundo, sendo considerado a endocrinopatia mais comum da infância e adolescência (ADA, 2022b).

A incidência e a prevalência de DM1 variam muito entre as diferentes áreas geográficas, com maior incidência nos países escandinavos (Finlândia, Suécia e Noruega) e menor no Japão. No Brasil, ocorre em 8 para cada 100.000 indivíduos com menos de 20 anos (IDF, 2017). Dados epidemiológicos sugerem que a incidência está aumentando globalmente

em torno de 3 % por ano, sendo que em algumas regiões, esse aumento é maior em crianças com menos de cinco anos de idade (PATTERSON et al., 2009).

Do ponto de vista etiológico, o DM1 é subdividido em Autoimune (devido à destruição autoimune) e idiopático (outras formas de diabetes com deficiência grave de insulina, sem evidência de autoimunidade contra as células beta) (FRANCO, 2014). O DM1A, representa 5 a 10 % de todos os casos diagnosticados de diabetes. Predomina em crianças e adolescentes, mas pode surgir em qualquer idade. (REICHEL et al., 2004). O DM1B representa 4 a 7 % dos pacientes com DM1 recém-diagnosticados e inclui casos de deficiência absoluta de insulina que não são imunomediados, nem estão associados ao HLA. Indivíduos que possuem esse tipo de diabetes cursam com cetoacidose episódica e apresentam diferentes graus de deficiência insulínica entre os episódios (MONTENEGRO JUNIOR et al., 2013). A patogênese não é conhecida, porém foi referido por Molven et al., em 2008, que mutações no gene da insulina podem ocasionalmente ser encontradas em crianças e jovens com DM1B.

O DM tipo 1A (DM1A) é uma doença autoimune mediada por células T e caracterizada por destruição progressiva das células beta pancreáticas em indivíduos geneticamente suscetíveis (MONTENEGRO JUNIOR et al., 2013). O DM1A pode ser dividido em formas poligênicas (clássico e o diabetes latente autoimune do adulto [LADA, do inglês *latente autoimmune diabetes of adult*]) e monogênicas que se caracterizam por estarem acompanhadas de alterações autoimunes múltiplas em vias regulatórias do sistema imunológico. As monogênicas são formas raras de DM1A (FRANCO, 2014).

Na forma clássica do DM1A, os autoanticorpos anti-insulina (IAA, do inglês *insulin autoantibodies*), antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B), antidescarboxilase do ácido glutâmico (Anti-GAD 65, do inglês *glutamic acid decarboxylase 65*) e antitransportador de zinco (Znt8A, do inglês *Zinc transporter 8 autoantibody*) são os marcadores de autoimunidade (ADA, 2019; SBD, 2019). A doença também está relacionada a determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*), alelos que podem suscitar ou proteger contra o desenvolvimento da doença, além de agressão às células beta por fatores ambientais, sobretudo, infecções virais, em indivíduos geneticamente suscetíveis. Na maioria dos casos a agressão inicial das células beta ocorre indiretamente, isto é, por meio de anticorpos produzidos contra antígenos virais que lesionam essas células. Ocorre nestes casos mimetismo molecular entre antígenos virais e antígenos das células beta pancreáticas (SBD, 2019).

A hiperglicemia se manifesta quando 90 % das ilhotas pancreáticas são destruídas (DIB, 2016; EISENBARTH, 2007; SBD, 2019). Neste período, a 1ª fase de secreção de insulina em resposta à glicose é perdida, entretanto secretagogos 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).

Em relação à presença dos autoanticorpos, estes podem estar presentes na fase pré-clínica da doença – meses ou anos antes do diagnóstico clínico – e em até 90 % dos indivíduos no momento que se detecta a hiperglicemia. Podem persistir por até 10 anos ou mais após o diagnóstico, sobretudo o Anti-GAD 65. Em crianças com menos de 10 anos de idade, os IAA podem preceder os demais anticorpos. Quanto maior o número de anticorpos presentes e quanto mais elevados forem seus títulos, maior a chance de o indivíduo desenvolver a doença. No que concerne à taxa de destruição das células beta, a destruição em geral, se dá de maneira mais rápida em crianças (ADA, 2017a; DIB, 2016; EISENBARTH, 2007; SBD, 2019).

Visto que a destruição das células beta pancreáticas é progressiva, é importante manter um bom controle glicêmico desde o diagnóstico do DM1A (FRANCO et al., 2014). A correção dos sintomas e contenção de complicações tem como base a insulinoterapia e consequente controle metabólico, cerne do tratamento do DM1. A orientação alimentar, atividade física e o monitoramento glicêmico são condutas complementares na terapia dessa enfermidade (SBD, 2022). Antes da descoberta da insulina, quase 100 % dos pacientes com DM1 morriam precocemente. O objetivo do tratamento da doença é manter a glicemia e a HbA1c o mais próximo possível da normalidade, com o intuito de controlar os sintomas e prevenir as complicações agudas – cetoacidose diabética – e crônicas – retinopatia, DRD e neuropatia diabética, além da doença cardiovascular (ADA, 2017b; SWITZER et al., 2012).

Dessa forma, o objetivo principal do tratamento do DM1 é atingir um controle metabólico adequado por meio de aplicações diárias de insulina para evitar as complicações diabéticas. Quanto mais intensivo o tratamento, maior a possibilidade de retardar o aparecimento e a progressão dessas complicações (HART et al., 2007; NIEUWESTEEG et al., 2017). Dentre os principais efeitos colaterais da terapia intensiva têm-se o ganho de peso e um aumento da frequência de episódios de hipoglicemias, sendo que esse último pode influenciar diretamente na vida do paciente, o qual por sua vez tem dificuldade de encontrar um equilíbrio entre a dieta, a prática de exercícios e a dose de insulina, a fim de atingir um

controle glicêmico satisfatório (NIEUWESTEEG et al., 2017, GUBITOSI-KLUG et al., 2017).

Resultados do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demonstraram convincentemente que a manutenção de níveis de glicose próximos aos níveis normais evita ou retarda o aparecimento de complicações em longo prazo (DCCT, 1993).

Embora a taxa de complicações crônicas venha diminuindo nas últimas duas décadas, ainda é muito alto o número de pacientes afetados, pois a incidência do DM continua aumentando. Por esse motivo, a Doença Renal do Diabetes (DRD), antes denominada nefropatia diabética, permanece sendo a principal causa de doença renal crônica em pacientes que ingressam em programas de diálise, inclusive no Brasil (SBD, 2022).

### **2.3 Doença Renal do Diabetes**

A DRD é uma das complicações microvasculares mais comuns do DM. O termo nefropatia diabética, atualmente, deve ser reservado àqueles pacientes com proteinúria detectável persistente, que em geral está associada à elevação da pressão arterial (SBD, 2022b). A DRD afeta a qualidade de vida e sobrevivência dos indivíduos diabéticos, sendo a maior causa de morbidade e mortalidade, principalmente relacionada à doença cardiovascular entre adultos jovens com DM1 (HAFEZ et al., 2015; ADA, 2022b).

O principal determinante na gênese e progressão da DRD é a hiperglicemia, processo que pode ser influenciado por susceptibilidade genética e acelerado por outros fatores, especialmente a hipertensão arterial sistêmica (DCCT, 1993). Os efeitos no rim ocorrem especificamente nos glomérulos, foco principal de lesão na DRD. O diabetes lesa seletivamente células cujo transporte de glicose não se reduz com a hiperglicemia, como é o caso das células mesangiais, endoteliais da retina e neurônios de nervos periféricos, acarretando maior concentração intracelular de glicose (LAGRANHA et al., 2007). Vários são os mecanismos envolvidos no dano tecidual causado pela hiperglicemia: aumento do fluxo pela via dos polióis, o que aumenta a sensibilidade ao estresse oxidativo intracelular; produção intracelular aumentada de produtos avançados da glicação não enzimática (AGE, do inglês *Advanced Glycation End-Products*); ativação da via da proteína quinase C (PKC, do inglês *Protein Kinase C*) e aumento da atividade da via das hexosaminas (BROWNLEE, AIELLO, COOPER, 2008; LAGRANHA et al., 2007).

Os produtos de glicação não enzimática podem causar alterações qualitativas e quantitativas nos componentes da matriz extracelular, colaborando para a ocorrência final de oclusão glomerular (DRONOVALLI, DUKA, BAKRIS, 2008). Na via dos polióis, a glicose é reduzida a sorbitol sob a ação da aldose redutase. O excesso de sorbitol causaria danos celulares a partir de mecanismos como estresse hiperosmótico celular, redução de mioinositol intracelular, além de redução da atividade da ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-dependente (DRONOVALLI, DUKA, BAKRIS, 2008; FUKAMI et al., 2009; GROSS et al., 2005).

Estudos histopatológicos em humanos e em animais de experimentação verificaram que o processo de esclerose dos glomérulos renais inicia-se com a proliferação de células mesangiais, que produzem excessivamente componentes da matriz extracelular, cujo depósito excessivo é a via final comum de várias doenças renais, inclusive a diabética. Os principais componentes da matriz extracelular são fibronectina, laminina, tenascina e colágeno (tipo IV, V e VI) (BROWNLEE, AIELLO, COOPER, 2008; GROSS et al., 2005).

O fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ , do inglês *transforming growth factor*  $\beta$ ) é o principal mediador do acúmulo de proteínas da matriz extracelular na DRD, por meio da regulação dos genes *TGF- $\beta$*  que codificam tais proteínas, assim como desregulação dos genes para as enzimas que degradam as proteínas da matriz extracelular (DRONOVALLI, DUKA, BAKRIS, 2008).

Clinicamente, a DRD caracteriza-se por proteinúria, hipertensão arterial e uremia progressiva (DRONOVALLI, DUKA, BAKRIS, 2008; SBD, 2022). Os mecanismos fisiopatológicos da DRD ainda não estão completamente esclarecidos. Sabe-se que ocorrem alterações na morfologia, na hemodinâmica glomerular e na composição química dos componentes glomerulares (DRONOVALLI, DUKA, BAKRIS, 2008; FUKAMI et al., 2009; GROSS et al., 2005).

A ativação do sistema renina-angiotensina (SRAA) pela hiperglicemia, estresse mecânico e proteinúria, com aumento na formação local de angiotensina II, causa várias mudanças fisiopatológicas associadas à DRD. A angiotensina II também pode contribuir para expansão mesangial da DRD, por estimular a deposição de matriz extracelular. Existem evidências de que este hormônio determina deposição de colágeno neste sítio, que pode ser mediada por aumento na expressão de fatores de crescimento, tais como o TGF- $\beta$ , verificada em cultura de células mesangiais glomerulares. O acúmulo de matriz extracelular é a clássica manifestação histopatológica da glomeruloesclerose progressiva da DRD. Os efeitos deletérios da angiotensina II têm sido demonstrados em estudos experimentais nos quais as infusões deste elemento resultaram em aumento na pressão intraglomerular e na excreção de

proteínas (FERREIRA; ZANELLA, 2000). Outros processos fisiopatológicos atribuídos à angiotensina II são alterações hemodinâmicas, hipertrofia, indução de fator de crescimento/citocina, formação de espécies reativas ao oxigênio, danos de podócitos, proteinúria, além de inflamação intersticial (BROWNLEE; AIELLO; COOPER, 2008).

Dessa forma, o bloqueio dos efeitos deletérios da angiotensina II tem fundamental importância no tratamento e prevenção da DRD (FERREIRA; ZANELLA, 2000). Como citado anteriormente, os fatores de crescimento do endotélio vascular e seus receptores parecem também participar ativamente na patogênese desta doença (BROWNLEE; AIELLO; COOPER, 2008; DRONOVALLI; DUKA; BAKRIS, 2008). A hipertensão arterial tem grande importância no surgimento da microalbuminúria, sendo fundamental para a progressão da doença renal e a redução no ritmo de filtração glomerular (MURUSSI et al., 2003).

Fatores genéticos e ambientais também contribuem para o desenvolvimento da DRD. (TUTLE et al., 2014). Algumas evidências suportam a contribuição de fatores genéticos: (1) 30 a 40 % dos pacientes com DM são acometidos (GROSS et al., 2005); (2) pacientes cujos pais tenham hipertensão arterial ou DRD têm risco maior de desenvolvimento (BRORSSON, POCIOT, 2011); (3) alguns grupos étnicos não europeus como africanos, hispânicos e nativos americanos estão sob maior risco de desenvolver DRD (BRORSSON; POCIOT, 2011; MURUSSI et al., 2003).

O glomérulo é o foco de lesão na DRD (LAGRANHA et al., 2007). O acometimento glomerular no DM1 inicia-se geralmente após 5 a 10 anos de doença, tendo maior incidência após 15 anos. Anualmente, a ADA publica recomendações revisadas sobre os padrões de cuidado em diabetes. O rastreamento da doença renal deve ser iniciado em pacientes com DM1 com duração do DM superior a 5 anos e em todos os DM2 logo após o diagnóstico, devido ao estabelecimento mais silencioso do diabetes nestes casos (TUTLE et al., 2014). Entretanto, pacientes com DM1 que se encontrem na puberdade ou com o DM persistentemente descompensado, necessitam de rastreamento de maneira independente destas indicações (SBD, 2019).

A classificação atual da doença renal crônica, independentemente de sua etiologia, é baseada na taxa de filtração glomerular (TFG) e na excreção urinária de albumina (EUA), tendo sido reconhecida extensamente a relação destes com desfechos adversos renais e mortalidade. Assim, está ocorrendo uma ampliação do espectro das apresentações clínicas da DRD, sendo o fenótipo da doença renal não albuminúrica, caracterizada por redução isolada da TFG, cada vez mais reconhecido (ADA, 2022b).

De acordo com as recomendações do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (MOLITCH et al., 2015) e da ADA (2022b), o rastreamento deve ser anual e deve-se utilizar a medida da excreção urinária de albumina (EUA) e a estimativa da TFG para isso.

A TFG é definida como a capacidade dos rins de eliminar uma substância do sangue e é expressa como volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo, sendo, portanto, o melhor índice para avaliar a função renal, e por isso deve ser estimada rotineiramente (SILVEIRO et al., 2014). A concentração sérica da creatinina não pode ser utilizada como índice isolado de avaliação da TFG, pois sofre influência de vários fatores extrarrenais, como a variação da massa muscular e de alguns medicamentos. A equação de Cockcroft-Gault  $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatinina}) \times 0,85 \text{ (se mulher)}]$ , apesar de amplamente utilizada para estimar a TFG, é pouco acurada (WEINERT et al., 2011). Na prática clínica atual, a TFG deve ser estimada por meio de equações que empreguem a creatinina sérica e sejam ajustadas para idade, gênero e etnia (SILVEIRO et al., 2014). Precisa ser empregado preferencialmente um método de medida de creatinina sérica calibrado, isto é, equiparado pelo fabricante do ensaio a um método de referência internacional reconhecido pelo *National Institute of Standards and Technology* (NIST). O laboratório de análises clínicas que realiza o exame dispõe essa informação (SBD, 2019). Uma das equações mais utilizadas para estimar a TFG é a do estudo *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* (STEVENS et al., 2007), sendo que esta fórmula foi posteriormente adaptada ao uso com valores de creatinina sérica calibrados (ADA, 2022b). A equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* (LEVEY et al., 2009) foi desenvolvida posteriormente, e tem melhor acurácia do que as anteriores, especialmente na faixa de normalidade. Entretanto, sua acurácia parece ser menor em pacientes com DM quando comparada ao seu uso em indivíduos sem DM, com tendência a subestimar a TFG dentro da faixa da normalidade. Os laboratórios deverão calcular a TFG estimada com a equação CKD-EPI ou MDRD e reportá-la no laudo quando for solicitada a dosagem de creatinina sérica (MOLITCH et al., 2015).

A SBD endossa o estadiamento proposto pela KDIGO para a DRD, que combina estágios de perda de função renal baseados na TFG e na excreção urinária de albumina (EUA), utilizando os dois parâmetros de forma complementar (**Figura 1**).

Figura 1 - Estágios de classificação da DRC de acordo com a TFG.

				Categorias de albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal < 30 mg/g	Moderadamente aumentada (microalbuminúria) 30 mg/g – 299 mg/g	Muito aumentada (macroalbuminúria) ≥ 300 mg/g
Categorias de TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuída	60-90			
	G3a	Leve/moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente diminuída	30-44			
	G4	Muito diminuída	15-29			
	G5	Falência renal	< 15			

 Risco baixo	 Risco intermediário	 Risco alto	 Risco muito alto
---	---	--	--

Fonte: SBD, 2022

A segunda parte do rastreamento, que deve ser iniciado concomitantemente à estimativa da TFG, é a avaliação da EUA (ADA, 2022b). Há diversos procedimentos disponíveis para isso. O método tradicionalmente considerado critério de referência consiste na avaliação da EUA em urina de 24 horas, pois contempla as eventuais variações que ocorrem na taxa de excreção da albumina durante o dia. Entretanto, deve-se preferencialmente optar pela aferição de albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã ou casual) devido à acurácia diagnóstica e à facilidade desse tipo de coleta. Pode ser utilizada a medida do índice albumina-creatinina ou apenas a concentração de albumina (ADA, 2022b). Todo teste de albuminúria com valores anormais deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas em um intervalo de 3 a 6 meses, devido à variabilidade da EUA (ADA, 2022b).

Em relação à nomenclatura utilizada para valores anormais de EUA existem divergências. A ADA (2022b) define a UACR normal como <30 mg/g Cr, e a alta excreção urinária de albumina é definida como ≥30 mg/g Cr. A KDIGO, que representa as diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) (2017), sugerem o uso de três faixas: albuminúria normal (<30mg/g = mg albumina/g de creatinina), albuminúria elevada (30 a 300 mg/g) e albuminúria muito elevada (> 300 mg/g), que fazem a correspondência com as faixas de

normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria, respectivamente (MOLITCH et al., 2015).

De acordo com a diretriz da SBD (2022), os valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de DRD são: concentração de albumina  $\geq 14$  mg/L; índice albumina/ creatinina  $\geq 30$  mg/g; amostra de urina de 24  $\geq 30$ mg/24 horas.

Tradicionalmente, os objetivos do tratamento da DRD incluem reduzir a EUA, tendo como alvo a obtenção de valores normais de EUA (normoalbuminúria), evitar o aumento progressivo da mesma e desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares. A medida da EUA vem sendo usada como um desfecho substituto para desfechos mais graves, como a insuficiência renal e morte. O papel do controle glicêmico intensificado sobre a progressão da DRD, de microalbuminúria para macroalbuminúria e sobre o declínio da TFG nos pacientes com valores de EUA marcadamente elevados (macroalbuminúrios) não está completamente esclarecido (SBD, 2019).

Os estudos que avaliaram a relação entre o controle glicêmico e a DRD tem resultados controversos (DCCT, 2000; GAEDE, 2008). Em pacientes com DM1, o estudo DCCT não observou redução na progressão para macroalbuminúria nos pacientes que eram microalbuminúricos no início do estudo. Entretanto, este estudo não tinha poder suficiente para demonstrar esse benefício, pois apenas 73 pacientes eram inicialmente microalbuminúricos. Todavia, um estudo observacional prospectivo acompanhou 349 pacientes com DM1 e proteinúria (DRD estágios 1 a 3) por até 15 anos. O grupo que melhorou o controle glicêmico durante o período de observação apresentou menor queda da TGF e menor prevalência de doença renal terminal (29 %) em comparação com os pacientes que mantiveram um mau controle glicêmico (42 %). A diminuição da HbA1c em 1 ponto foi associada a uma proteção de 24 % para evolução de doença renal terminal (*hazard ratio* [HR] 0,76; intervalo de confiança [IC] 95% 0,63 a 0,91;  $p=0,003$ ) (SKUPIEN et al., 2014).

Inibidores do cotransportador-2 de glicose e sódico (SGLT2) foram inicialmente aprovados para melhorar o controle glicêmico no tratamento da diabetes tipo 2. Os ensaios clínicos também demonstraram efeitos benéficos em relação aos parâmetros cardiovasculares e renais. Dentre vários mecanismos de ação para renoproteção demonstrados nos estudos, destacam-se a supressão de fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos nos rins, possivelmente via redução da hiperglicemia e suprimindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e, também reduzindo a pressão intraglomerular; redução da isquemia renal por múltiplas vias, reduzindo a lesão renal (SRIDHAR et al; 2020).

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), independentemente do agente utilizado, apresenta efeito benéfico sobre a progressão da DRD (aumento da EUA) (MOGENSEN, 2003). Metanálise recente confirmou que uma redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica diminui o risco de desenvolvimento de albuminúria anormal, além de diminuir a mortalidade total, eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) e piora da retinopatia do DM. No entanto, essa redução não teve efeito sobre a progressão para insuficiência renal terminal (EMDIN et al., 2015). Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (SRAA), por meio de seu efeito renoprotetor específico, independentemente da redução da pressão arterial (PA), diminuem a EUA e a progressão para estágios mais avançados da DRD (MOLITCH et al., 2015).

Outras medidas para controle da albuminúria são importantes como a restrição moderada de proteínas: 0,8 g/kg/ dia em casos de progressão da DRD e redução da TFG; e o controle da dislipidemia (MOLITCH et al., 2015). Estudos observacionais sugerem que a vitamina D tenha um efeito anti-inflamatório na DRD (AGARWAL, 2009). Um ensaio clínico demonstrou que a ativação do receptor da vitamina D com paricalcitol foi capaz de reduzir a albuminúria de modo adicional aos bloqueadores do SRAA em pacientes com DM2 e albuminúria elevada (ZEEUW et al., 2010). Portanto vários estudos em diabéticos, por meio de medida e/ ou suplementação de vitamina D têm sido realizados.

## 2.4 Vitamina D

O termo 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 o metabólito ativo ( $1\alpha,25$ -diidroxi-vitamina D ou calcitriol) como seus precursores (entre eles a vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol, vitamina D<sub>2</sub> ou ergosterol e a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol) e os produtos de degradação, os quais ainda podem manter alguma atividade metabólica. A  $1\alpha,25$ -diidroxi-vitamina D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), forma ativa, a partir do entendimento de vários aspectos da fisiologia e de estudos bioquímicos e moleculares, foi reconhecida como um hormônio esteroide integrante de um fascinante eixo metabólico: o sistema endocrinológico vitamina D (NORMAN; BOUILLON, 2010). Esse sistema é formado pelas várias moléculas que compõem o grupo vitamina D, sua proteína carreadora (DBP, do inglês *vitamin D binding protein*), seu receptor (VDR, do inglês *vitamin*

*D receptor*) e pelas diversas enzimas que participam da cascata de reações de ativação e inativação (CASTRO, 2011; MAEDA et al., 2014).

Embora seja denominada vitamina, conceitualmente a VD trata-se de um pré-hormônio. Juntamente com o paratormônio (PTH), ambos atuam como importantes reguladores da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo. A vitamina D pode ser obtida a partir de fontes alimentares, por exemplo, óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala), ou por meio da síntese cutânea endógena, que representa a principal fonte dessa “vitamina” para a maioria dos seres humanos (HOLICK et al., 2011). Na pele, o precursor é o 7-DHC. Durante a exposição solar, os fótons UVB (ultravioleta B, 290-315 nm) penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica para originar o pré-colecalciferol. Segue-se 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 depende da combinação de suprimentos cutâneos e dietéticos da vitamina D (Figura 2) (MAEDA et al., 2014; HOU et al., 2021).

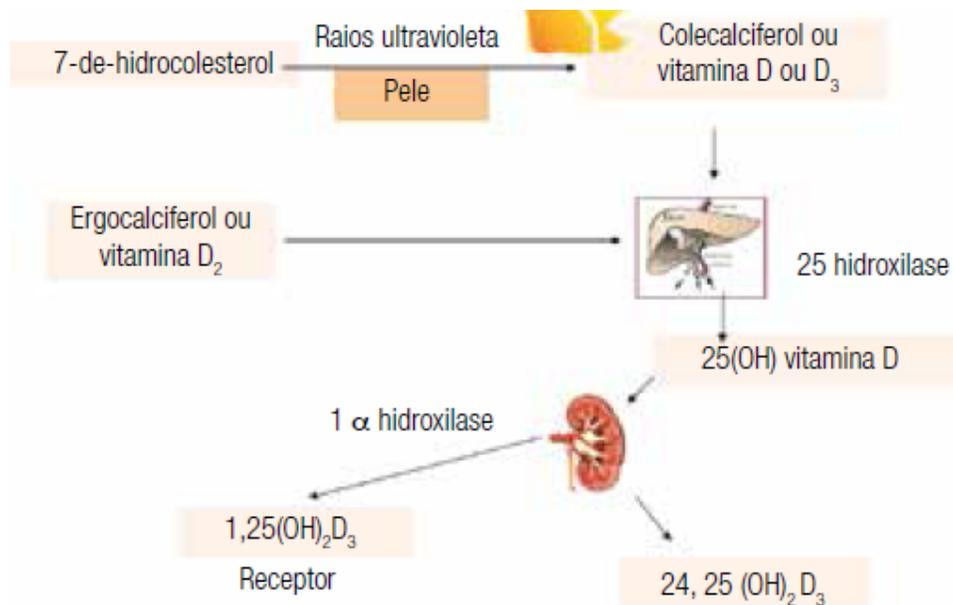


Figura2 – Fotossíntese de vitamina D

Fonte: MAEDA *et al.*, 2014

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. Este é o metabólito mais ativo e é

responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino (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)2D. Esse mecanismo reflete uma ação direta da 1,25(OH)2D 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)2D 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 tireoidiano e VD. Após a ligação da 1,25(OH)2D com o VDR, este interage com o receptor do ácido retinóico, 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)2D são o intestino, o osso, as glândulas paratireóides e o rim. Entretanto, a presença de seus receptores foi demonstrada em vários outros tecidos (NORMAN; BOUILLON, 2010; HOLICK et al., 2011; MAEDA et al., 2014).

O melhor indicador do estado nutricional relativo VD é a concentração sérica de 25(OH)D que é a forma circulante mais estável e predominante, sendo considerada 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, as estações do ano, o uso de roupas e de protetor solar, a poluição e as fontes alimentares (NORMAN; BOUILLON, 2010; PREMAOR; FURLANETTO, 2006). Não está recomendada a mensuração da 25(OH)D para a população geral. A avaliação está recomendada na suspeita de deficiência para indivíduos pertencentes a populações de risco ou naqueles para cuja situação clínica seja relevante (MAEDA et al., 2014). Os valores ideais de 25(OH)D, discutidos na literatura médica, baseados em estudos populacionais com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea, variam de 20 a 32 ng/mL. Não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência ou deficiência em vitamina D” (MAEDA et al., 2014; HOLICK et al., 2011, MASON et al., 2016)

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 2011 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 garante que as necessidades de até 97,5 % da população sejam contempladas (ROSS et al., 2011). Desta forma, nos exames de dosagem rotineira da 25(OH)D a necessidade máxima de vitamina D virou a mínima (MASON et al., 2016).

Em contrapartida, outros autores relatam que para correção do hiperparatiroidismo 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., 2014). Em consenso publicado pela *Endocrine Society* (2011) e utilizado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (MAEDA et al., 2014), as concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) foram classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência. As concentrações abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas por muitos como hipovitaminose D (HOLICK et al., 2011) (TABELA 2). A Fundação Nacional do Rim na Iniciativa de Qualidade de Resultados de Doenças Renais (National Kidney Foundation in the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - K / DOQI) por meio de diretrizes de prática clínica para estudo do metabolismo ósseo na DRC declara que um nível sérico 25(OH)D de 30 ng /mL é considerado o limiar para o status normal de vitamina D e insuficiência.

**TABELA 2- Valores de Referência de 25(OH)D de acordo com a instituição**

<b>Instituição/ 25(OH)D</b>	<b>Endocrine Society</b>	<b>IOM</b>
<b>Acima da normalidade</b>	>100ng/ml	>50ng/ml
<b>Normal</b>	30-100ng/ml	21-50ng/ml
<b>Insuficiente</b>	21-29 ng/ml	Não aplica
<b>Deficiente</b>	<20ng/ml	<20ng/ml

Fonte: Arq Bras Endocrinol Metab 58 (5) • Jul 2014

O uso de um valor de corte padrão para avaliar o status da VD é problemático se aplicado para todos os laboratórios e todos os métodos (MAEDA et al., 2011), 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 métodos mais utilizados atualmente são ensaios competitivos baseados em anticorpos específicos e marcadores não radioativos. Procura-se a 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 % (SINGH 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 *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 fenótipo 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).

Em nosso meio, a forma mais disponível de VD para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou vitamina D<sub>3</sub> 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 hipercalciúria. Concentrações tóxicas de 25(OH)D ( $> 90$  ng/mL) são raramente alcançadas com as doses habituais (MAEDA et al., 2014).

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. Entretanto, o impacto desta em desfechos tais como mortalidade, risco cardiovascular, câncer e doenças autoimunes, como o DM1, ainda é motivo de controvérsia (BOLLAND et al., 2014).

## 2.5 Diabetes e Vitamina D

Estudos epidemiológicos e observacionais têm demonstrado um envolvimento da vitamina D na patogênese do processo inflamatório, na prevenção e no controle de ambos os tipos de DM (1 e 2). A VD é sugerida como um potencial agente modificador dessas doenças, pois age prevenindo a apoptose induzida por citocinas nas ilhotas pancreáticas. Ademais, baixos níveis dessa vitamina no sangue também estão associadas a maior risco de desenvolvimento de diabetes do tipo 1 (RAFAELLI et al., 2015, MANOUSAKI et al., 2021).

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. O desenvolvimento de DM2 envolve alterações na função das células  $\beta$ -pancreáticas do pâncreas e resistência periférica à ação da 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).

O gene *VDR* tem sido investigado como um gene candidato no DM, impactando na susceptibilidade ao DM1 e nas complicações desse último. 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 do *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 do *VDR* tem sido associado a susceptibilidade de DM1 em populações do Uruguai (*FokI*), sul da Croácia (*Tru9I*), Japão (*BsmI*), Grécia (*FokI*, *BsmI*, *ApaI* e *TaqI*), Alemanha e Índia (*BsmI*) (THRAIKILL; FOWLKES, 2013).

No Brasil, Mory (2008) estudou a frequência dos polimorfismos de nucleótídeos simples (SNP) no gene *VDR*: no exon 2 (*FokI* (C/T rs2228570)) e intron 8 (*BsmI* ((A/G rs1544410), e sua relação com a função residual das células beta pancreáticas em um grupo de indivíduos com DM1. Não foi observada diferenças nas frequências do polimorfismo *FokI* entre os indivíduos com DM1 e grupo controle. No entanto, nos indivíduos com DM1 em homozigose ou heterozigose para esse polimorfismo observou-se uma tendência à menor função residual da célula beta (5,8% vs. 14,3%, genótipos ff e Ff vs. FF, p=0,07), sem diferenças nas características clínicas e laboratoriais avaliadas. Em relação ao polimorfismo *BsmI* detectou-se menor frequência de homozigose e heterozigose no grupo com DM1 (79,1% controle vs 66,1% com DM1, p= 0,006). Tais associações devem contribuir para a heterogeneidade dos resultados encontrados nos estudos que avaliam a relação da vitamina com DM1.

Além disso, estudo de Ferraz et al. (2022) avaliou a associação de quatro variantes do gene *VDR* (rs7975232, rs1544410, rs731236 e rs2228570) com risco de DM1 e níveis de VD em uma população da Região Norte do Brasil, bem como a influência da ancestralidade genômica no DM1. Um total de 65 pacientes com DM1 e 83 pacientes sem DM1 foram incluídos neste estudo. Os autores demonstraram que pacientes com DM1 apresentaram maior contribuição genômica europeia e menor contribuição genômica nativa americana quando comparados a pacientes não DM1. Pacientes DM1 com genótipo AA em rs1544410 ou genótipo CC em rs731236 apresentaram níveis significativamente mais baixos de 25(OH)D em comparação com os outros dois genótipos (p = 0,013 e p = 0,02, respectivamente).

Em relação a cadeia de ativação da VD, esta é facilitada pela enzima 1-alfa-hidroxilase, codificada pelo gene *CYP27B1*. Polimorfismos nesse gene, em especial -1260C>A (rs10877012) e +2838T>C (rs4646536), foram associados com um aumento no risco de desenvolvimento de DM1. Acredita-se que esses polimorfismos podem levar a uma redução da expressão da 1-alfa-hidroxilase, diminuição na produção da 1,25(OH)2D3 e, em última análise, ao aumento no risco de desenvolver o DM1 (BAILEY et al., 2007; LOPEZ et al., 2004).

Adicionalmente, estudos conduzidos em animais mostraram que ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias da VD reduzem a insulinite autoimune do DM1 (MAEDA et al., 2014). A VD parece bloquear 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).

Uma relação entre DM1 e deficiência de VD foi reportada (LUONG et al, 2005). Dados epidemiológicos mostraram 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 % das crianças suplementadas com colecalciferol, assim como a suplementação materna também mostrou um efeito protetor ao recém-nascido (EURODIAB SUBSTUDY 2 STUDY GROUP et al.). 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, 2001). Além disso, uma metanálise de quatro estudos que agregava 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).

Dessa forma, existem evidências que sugerem que a VD com um papel no mecanismo de 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).

## 2.6 Diabetes tipo 1 X Doença Renal do Diabetes X Vitamina D

A VD tem um importante papel na saúde em geral, em especial no metabolismo ósseo. Além disso, deficiência de VD tem demonstrado estar envolvida em diversos processos patofisiológicos, como inflamação, disfunção endotelial e *up-regulation* do SRAA, os quais estão associados ao desenvolvimento de complicações do DM (HOLICK, 2011). Por outro lado, permanece incerta a relação entre a deficiência de VD e a origem e progressão da DRD (MEHROTRA, 2009). O fato da lesão renal, por si só, causar redução dos níveis de VD detectáveis a partir de uma TFG  $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , torna difícil estabelecer se a hipovitaminose D seria um fator ambiental precipitante da DRD, ou apenas uma consequência da progressão desta (PLUM; ZELLA, 2012).

Em relação a fisiologia, as células tubulares proximais dos rins reciclam a 25(OH)D, a partir do ultrafiltrado glomerular, de volta para a circulação, auxiliando na manutenção dos níveis séricos de 25(OH)D requeridos para a produção extrarrenal de calcitriol. Em pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT), tanto os níveis de 25(OH)D quanto de 1,25(OH)2D estão reduzidos. Tal fato é explicado por meio da diminuição da biodisponibilidade da 25(OH)D que ocorre durante o curso da doença renal (DUSSO; TOKUMOTO, 2011). A diminuição da taxa de filtração glomerular limita o fornecimento de 25(OH)D para a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase no túbulo proximal, com queda na capacidade de produção renal de 1,25(OH)2D3. Adicionalmente, a medida que há redução da taxa de filtração glomerular, ocorre uma diminuição da proteína de ligação da 25(OH)D no túbulo proximal, reduzindo desta maneira, a reabsorção tubular da 25(OH)D, provocando a queda tanto da forma ativa quanto da forma inativa da VD (TAKEMOTO et al., 2003; DUSSO; TOKUMOTO, 2011).

Os VDR têm importante papel na DRD, uma vez que também atuam nos rins. Zhang et al. (2008) mostraram que a inativação dos VDR resulta em desenvolvimento de DRD mais severa em ratos, sugerindo um papel nefroprotetor desses receptores contra a injúria renal, por meio de regulação genética e do SRAA. Neste estudo, os ratos diabéticos foram estratificados de acordo com a presença ou ausência de VDR. Após 5 semanas, ambos grupos desenvolveram albuminúria anormal, contudo, esta alteração foi mais precoce e significativa no grupo de animais sem VDR. Além disso, em modelo experimental com e sem DM, a

ativação do VDR suprimiu o fator de crescimento transformador  $\beta$ , a infiltração de macrófagos, e substancialmente, reduziu a glomerulosclerose (TAN; LI; LIU, 2006; CHAROENNGAM e HOLICK, 2020).

Wu-wong et al. (2013) demonstraram que o calcitriol exibe efeito consistente na regulação de expressão de genes alvo *VDR* e o calcidiol também parece influenciar na expressão de diferentes genes relacionados a VD. Em análise de pacientes com doença renal crônica, baixas concentrações de calcitriol estiveram correlacionadas com maior risco de desenvolvimento de DM, maior relação albuminúria/creatinina e menor taxa de filtração glomerular (LEVIN et al., 2007).

Estudo publicado por Joergensen et al. (2011) sugeriu que baixos níveis de vitamina D em pacientes com DM1 predizem a mortalidade por todas as causas, mas não a progressão de normo para micro ou macroalbuminúria nesses pacientes, os quais foram acompanhados por 26 anos. Contudo, outros estudos transversais sugerem uma forte associação entre os níveis de VD e a DRD (ALAM et al., 2016; DIAZ et al., 2009). Engelen et al. (2015) reportaram que altos níveis de 25(OH)D e 25(OH)D<sub>3</sub> estão associados a menor prevalência de microalbuminúria, sendo que tal associação pareceu ser independente da estação do ano de coleta dos exames, e de fatores de risco já estabelecidos como a inatividade física e idade; e independente de baixo grau de inflamação e disfunção endotelial. Verrotti et al. (1999), compararam os níveis de VD e EUA em 22 pacientes com DM1 e normoalbuminúria, 24 com DM1 e microalbuminúria, e 24 controles. Os achados destes autores revelaram mais baixos níveis de 25(OH)D em pacientes com DM1 e microalbuminúria quando comparados aos dos outros grupos.

Adicionalmente, Boer et al. (2012) também avaliaram a associação entre os níveis de metabólitos circulantes de VD e microalbuminúria em pacientes com DM1. Os achados destes autores demonstraram que baixas concentrações de VD (abaixo de 20 ng/mL) estavam associadas com um aumento no risco de microalbuminúria em 65 % dos pacientes. Dados de Felício et al. (2016) sugerem ainda associação entre baixos níveis de VD e a presença e severidade da DRD em pacientes com DM1. Este estudo não demonstrou diferença entre os níveis de VD em pacientes DM1 normo ou microalbuminúricos, mas revelou uma boa relação entre a redução dos níveis de VD e a evolução dos estágios da DRD.

Em relação a estudos intervencionais, dados publicados sugerem que na doença renal crônica em não diabéticos, o tratamento com paricalcitol (um análogo do VDR [*VDRA*, do inglês *vitamin D receptor analogue*]) pode reduzir a proteinúria (ALBORZI et al., 2008; MIZOBUCH et al., 2007, de BORST et al., 2013). O estudo VITAL com 281 pacientes com

DM2 e DRD sugeriu que o paricalcitol associado ao bloqueio do SRAA, pode reduzir a albuminúria (ZEEWU et al., 2010).

Mao et al. (2014) avaliaram o papel do calcitriol em indivíduos com DM1. Foram estudados 34 pacientes, destes 21 tinham deficiência ou insuficiência de VD (Grupo 1) e 7 tinham vitamina D normal (Grupo 2). Os pacientes do grupo 1 apresentavam, antes do início do estudo, níveis mais elevados de marcadores inflamatórios e de EUA quando comparados ao grupo 2 e foram tratados com calcitriol 0,25 µg diariamente por 6 meses. Ao final do protocolo, os níveis de marcadores inflamatórios e albuminúria diminuíram significativamente no grupo 1. Entretanto uma desvantagem deste estudo foi a não suplementação de VD para pacientes com VD normal. Joergensen et al. (2015), em ensaio clínico randomizado placebo-controlado com 48 pacientes, reportou que o uso do paricalcitol diminuiu a EUA em com pacientes com DM1.

O SRAA tem um papel crítico de desenvolvimento da DRD e o bloqueio deste sistema é atualmente utilizado para o tratamento desta complicação (GEMBILLO et al., 2019). Zhang et al. (2008) demonstraram que a VD exerce ação renoprotetora por supressão transcripcional da renina. Esses autores também reportaram em um modelo experimental de diabetes induzido por streptozotocina, que a combinação terapêutica de bloqueadores dos receptores AT1 com análogos da VD melhoraram marcadamente a injúria renal, por meio de bloqueio do aumento compensatório de renina promovido pelo análogo da VD, o que resultou em inibição mais efetiva do sistema renina angiotensina. O tratamento de camundongos diabéticos com losartana ou paricalcitol (19-nor-1,25-di-hidroxitamina D2, um análogo ativado da vitamina D) isoladamente levou à melhora da lesão renal; no entanto, o tratamento combinado losartana e paricalcitol preveniu completamente a albuminúria, restaurou a estrutura da barreira de filtração glomerular e reduziu acentuadamente a glomerulosclerose.

Humalda et al. (2015) realizaram uma sistemática revisão de todos os ensaios clínicos randomizados com o calcitriol ou paricalcitol como uma intervenção antiproteinúrica. Durante o acompanhamento, os análogos ativos da VD reduziram em média a proteinúria em - 16%. Esses resultados foram obtidos na maioria dos casos (84% no total) em pacientes sob tratamento crônico preexistente com inibidores do SRAA, acentuando a capacidade dos análogos da VD em reduzir a proteinúria residual. Tais autores sugerem que o aumento compensatório da renina, denominado escape de aldosterona, evento paradoxal secundário ao uso de inibidores do SRAA, pode ser antagonizado com uso de calcitriol.

Felício et al. (2017) avaliou o efeito das suplementações de VD durante 12 semanas, em 22 pacientes com DM1, nos níveis de pressão arterial, relação albumina creatinina e níveis

glicêmicos plasmáticos, e verificou que houve redução da prevalência de doença renal diabética após esta intervenção, com evidência de associação entre uso de altas doses de vitamina D com redução da albuminúria nestes pacientes.

Ademais, Huang et al. (2022) também realizou estudo com 178 pacientes com DM1 com microalbuminúria para analisar os níveis de VD dos pacientes com a progressão da albuminúria da DRD e observou que baixos níveis desta vitamina estão associados a progressão mais acelerada da albuminúria e queda da taxa de filtração glomerular. O autor acredita que o possível mecanismo associado nessa patogênese é a infiltração dos macrófagos M2. Tais estudos mostram a necessidade de se estudar de forma mais aprofundada a associação entre os níveis de VD e a evolução da DRD.

Portanto está estabelecido que o controle glicêmico e pressórico, associados a inibição do SRAA, são ferramentas úteis para redução da albuminúria. A administração de VD tem sido reportada como possivelmente benéfica na prevenção e progressão da DRD. Os efeitos de altas doses de colecalciferol, forma mais disponível de suplementação de VD, sobre a EUA de pacientes com DM1 permanece incerto, assim como são desconhecidos os níveis 25(OH)D preditores de resposta albuminúrica e qual a dose de VD deve ser suplementada com a finalidade de reduzir a EUA.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar os efeitos da suplementação de altas doses de colecalciferol sobre a excreção urinária de albumina em pacientes com DM1.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a EUA antes e após suplementação de colecalciferol em uma população de pacientes com DM1.
- Detectar a prevalência de EUA elevada antes e após suplementação de colecalciferol.
- Comparar a EUA após suplementação de colecalciferol em pacientes com micro versus macroalbuminúria.

#### **4. APLICABILIDADE**

Aplicar a suplementação de altas vitamina D como parte do arsenal terapêutico da doença renal do diabetes em pacientes com DM1, seja atuando na melhora do estágio da doença renal ou até mesmo na reversão de microalbuminúria.

## **5. MÉTODO**

### **5.1 Hipótese**

A vitamina D e a ação sinérgica desta com inibidores do SRAA pode neutralizar a piora da DRD, preservar os glomérulos e a integridade da barreira de filtração glomerular.

### **5.2 Tipo de estudo: ensaio clínico**

Os ensaios clínicos são métodos eficientes de pesquisa realizada com humanos, visando o desenvolvimento de novas drogas ou métodos de tratamento. Por meio deles pode-se realizar a comprovação da eficácia dos medicamentos e seus benefícios esperados. Segundo Brasil (2019), quando conduzidos cuidadosamente, apresentam uma chance de chegar a um resultado mais seguro em comparação a outros tipos de pesquisa. A Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC, 2018), considera que esses ensaios são estudos realizados em seres humanos objetivando comprovar a eficácia e segurança de medicamentos, visando responder questões de uma dada intervenção médica necessitando ser controlada para garantir sua segurança e a eficácia. Segundo Gil (2019), os ensaios clínicos objetivam responder questões e gerar conhecimento, podendo beneficiar futuros pacientes e, a partir da medicina baseada em evidências e sua hierarquia de níveis de evidência, auxiliar a melhoria dos cuidados médicos.

#### **5.2.1 Desenho do estudo**

Estudo prospectivo que avaliou a EUA em pacientes com DM1, que receberam por 12 semanas, suplementação de colecalciferol de acordo com os níveis basais de vitamina D. Pacientes com níveis de vitamina D entre 30 e 60 ng/mL, receberam 4.000 UI/dia de colecalciferol, por 12 semanas, a fim evitar toxicidade; e pacientes com níveis de vitamina D abaixo de 30 ng/mL, receberam 10.000 UI de colecalciferol, por 12 semanas (Figura 3).

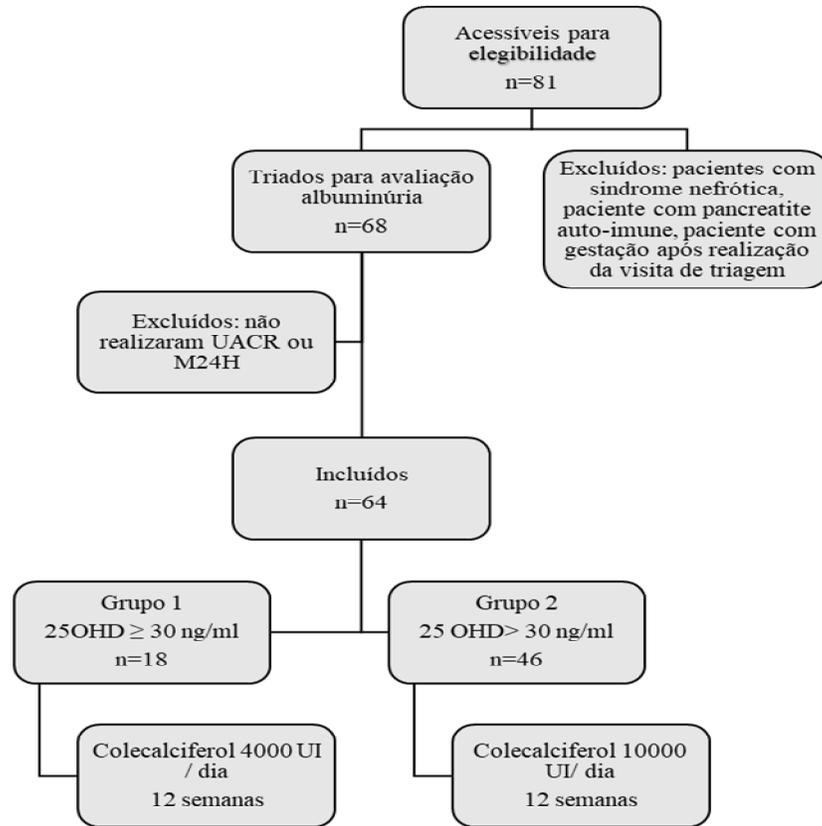


Figura 3- Fluxograma de triagem e divisão dos pacientes segundo níveis basais de 25(OH)D.

## 5.2.2 Pacientes

Participaram deste projeto 64 indivíduos portadores de Diabetes Mellitus tipo 1, com idade entre 12 e 50 anos, acompanhados regularmente com endocrinologistas e recrutados do serviço ambulatorial de Endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) – UFPA, no período de fevereiro de 2017 a fevereiro de 2020.

## 5.2.3 Local da pesquisa

Serviço ambulatorial de Endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) – UFPA, centro de referência estadual para diagnóstico e tratamento de doenças endocrinológicas no Pará.

#### 5.2.4 Critérios de Inclusão

1. Pacientes com diagnóstico de DM1 com idade entre 12 a 50 anos, em acompanhamento regular com endocrinologista. Foi necessário que os pacientes tivessem um médico cuidador independente do pesquisador do estudo e  $HbA1c \geq 7\%$ .
2. Tratamento com insulinoterapia em dose estável 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. Foram incluídos pacientes em uso de metformina, desde que em dose estável, há pelo menos 3 meses da visita 1.
4. O paciente precisava demonstrar a intenção de aceitar e manter o regime de dieta e exercício durante todo estudo.
5. Pacientes com hipertensão arterial sistêmica, estavam em dose estável do anti-hipertensivo durante pelo menos quatro semanas antes da visita de triagem.
6. Pacientes com doença renal diabética e que estavam em uso de medicação anti-hipertensiva como terapia nefroprotetora, e que estivessem com dose estável dessa medicação por quatro semanas antes da visita de triagem.
7. Capacidade e disposição para comparecer às consultas marcadas, e se submeter aos procedimentos cabíveis.
8. Capacidade e disposição para fazer uso da vitamina D na dose prevista pelo estudo.
9. Fornecimento do 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.

### 5.2.5 Critérios de Exclusão

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

### 5.2.6 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 3 a 4 visitas oficiais e visitas extras quando necessárias. Os participantes do estudo eram 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 foi arquivada com o pesquisador do estudo. Após a avaliação dos critérios de elegibilidade, os indivíduos que atenderam a todos os critérios de inclusão e não apresentavam nenhum critério de exclusão foram iniciados nos procedimentos do estudo.

Todos os pacientes apresentavam 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, também foram obtidas informações relevantes sobre sua história médica geral e estilo de vida. As pacientes do sexo feminino foram avaliadas quanto às condições reprodutivas. Houve registro de todas as medicações em uso corrente, bem como a posologia específica de cada uma, 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 mantidas, se possível, inalteradas. Caso o médico assistente do paciente julgasse necessário modificar as doses dessas medicações, o paciente informava o médico do estudo sobre essas alterações na próxima consulta agendada. 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 apresentaram  $\text{IMC} \leq 19,9$

---

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

kg/m<sup>2</sup>, normais com IMC entre 20 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso os indivíduos com IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> e obesos aqueles com valor de IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

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)  $\geq 140$  mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  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 mensurada por HPLC e imunoenensaio (WAGNER, HEATHER REINHOLD, 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 avaliada por 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).

Para classificação quanto ao status da EUA, os pacientes realizaram dosagem da albuminúria por meio de avaliação de duas amostras de urina de 24 horas (microalbuminúria de 24 horas) e duas amostras de urina isolada (relação albumina/ creatinina urinária) coletadas em dias diferentes. Caso as duas amostras de cada método apresentem valores discordantes para classificação quanto ao nível de EUA, uma terceira amostra de ambos os métodos era coletada para definição do *status* da EUA. Após a média aritmética entres os valores das amostras concordantes, os pacientes foram considerados: normoalbuminúricos ( $<30$  mg/24h ou  $<30$  mg/g de creatinina), microalbuminúricos ( $\geq 30$  mg/24h e  $<300$  mg/24h, ou  $\geq 30$  e  $<300$  mg/g de creatinina) e macroalbuminúricos ( $\geq 300$  mg/24h ou  $\geq 300$  mg/g de creatinina), sendo que a EUA em amostra isolada e a microalbuminúria de 24 horas foram realizadas por imunoturbidimetria (ADA, 2017).

Em caso de micro ou macroalbuminúria em pacientes que não estivessem em uso de tratamento com Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas do Receptor da Angiotensina (BRA), e não tivessem nenhuma contraindicação aos mesmos, tais medicações eram iniciadas nas doses adequadas de acordo com o investigador. Os exames de albuminúria eram repetidos após 4 semanas para realização da inclusão do paciente no estudo.

A visita 2 ocorreu em até 14 dias após a visita de triagem. Com os resultados dos exames realizados na visita 1, foi realizada uma revisão para avaliar se o paciente apresentava todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão. Nesta visita, os pacientes eram questionados quanto ao surgimento de alguma intercorrência ou evento adverso, e após confirmada a realização de todos os procedimentos basais, o colecalciferol era 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 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.

A visita 3 ocorreu pelo menos 12 semanas após o início da administração de colecalciferol. 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 retornava para a visita 4, quando ocorria a suspensão da vitamina D.

Abaixo, encontram-se representados em tabela abaixo os procedimentos do estudo (para mais detalhes, vide apêndices C, D, E e F, respectivamente).

### 5.2.7 Cronograma de Visitas

ATIVIDADE	VISITA 1 (TRIAGEM) Semana -2	VISITA 2 Semana 0	VISITA 3 Semana 12	VISITA 4 (FINAL) Semana 13
TCLE	X			
Critérios de Inclusão e exclusão	X	X		
Anamnese detalhada	X			
Exame físico completo	X			
Medidas antropométricas	X	X	X	
Sinais vitais	X	X	X	
Coleta de exames	X		X	
Resultado de exames		X		
Início da administração de colecalciferol		X		
Final da administração de colecalciferol				X

### 5.2.8 Biorrepositório

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e obtenção do TCLE, o soro dos pacientes incluídos no estudo foi armazenado em um freezer a temperatura  $-80^{\circ}\text{C}$ , localizado no Centro de Pesquisa em Endocrinologia do HUIBB/UFPA.

As amostras serão armazenadas por um período de 10 anos, com a finalidade de utilizá-las caso surjam novos marcadores moleculares 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.

### 5.3 Aspectos éticos

Este estudo foi revisado e aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), de acordo com a legislação nacional, resolução 466/12 (Conselho Nacional de Saúde). O consentimento informado por escrito para participar deste estudo foi fornecido pelos pacientes ou responsável legal dos mesmos, quando aplicável.

O projeto apresentado nesta dissertação é parte de um estudo piloto que visa avaliar as principais complicações crônicas microvasculares em pacientes com DM1 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUIBB.

### 5.4 Análise estatística

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 de *Student* e Man-Whitney, foram utilizados para comparar dois grupos com variáveis numéricas com e sem distribuição normal respectivamente. Os testes t de *Student* pareado e Wilcoxon foram utilizados para comparar os dados dos grupos com variáveis numéricas com e sem distribuição normal no início e ao final do estudo respectivamente. Para estabelecer correlações entre variáveis, foram utilizados

os testes de Pearson e Spearman. O teste de análise de variância (ANOVA) foi aplicado para comparar mais de dois grupos com variáveis numéricas com distribuição normal, e o teste de Kruskal-Wallis para comparar mais de dois grupos de variáveis numéricas sem distribuição normal.

Para fins estatísticos, o estágio de doença renal diabética foi denominado índice de albuminúria, sendo atribuídos os numerais 0, 1 e 2 para normoalbuminúria (ou albuminúria normal), microalbuminúria (ou albuminúria elevada) e macroalbuminúria (ou albuminúria muito elevada), respectivamente. Em relação ao *status* de VD foram atribuídos os numerais 0, 1 e 2 para classificar pacientes com níveis de 25(OH)D <20 ng/mL, entre 20 e 30 ng/mL e >30 ng/mL, respectivamente.

Interferências foram representadas por testes de hipótese com um nível de significância bilateral de 0,05.

Todas as informações foram armazenadas e processadas com os *softwares* SigmaStat (JandelScientific) versão 3.5 e SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 21.0 (IBM).

## 6. RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 64 pacientes, com média de idade de  $27,9 \pm 10,6$  anos e tempo médio de duração do diabetes de  $11,8 \pm 7,9$  anos. As demais características clínicas basais dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

**TABELA 1** – Características clínicas dos pacientes com DM1 ao início do estudo.

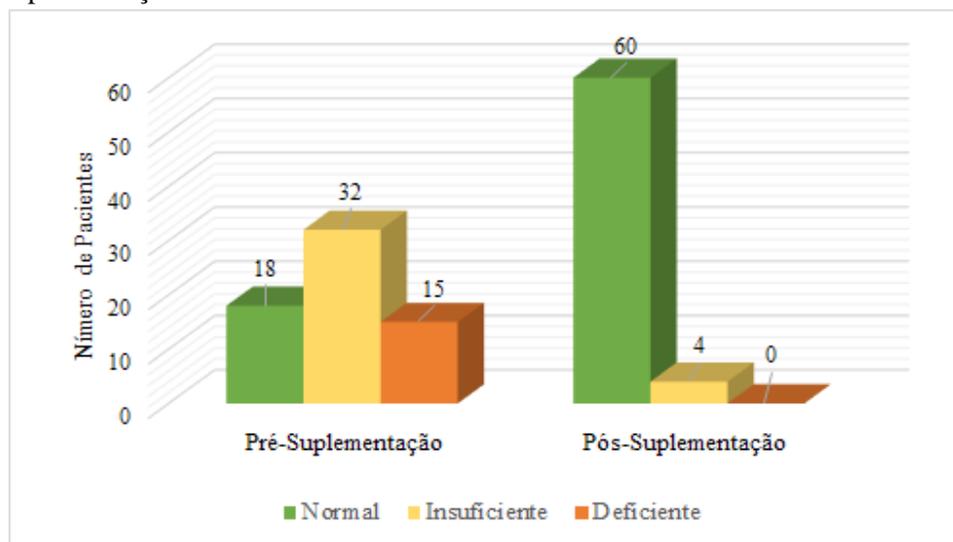
<b>Características clínicas</b>	<b>N = 64</b>
<b>Idade (anos)</b>	27,9 ± 10,6
<b>Gênero (F/M)</b>	33/31
<b>Duração do DM1 (anos)</b>	11,8 ± 7,9
<b>História de dislipidemia (Sim%)</b>	15 (23,4%)
<b>História de Hipertensão Arterial Sistêmica (Sim %)</b>	10 (15,6%)
<b>História de retinopatia diabética (Sim %)</b>	11 (17,1%)
<b>Tabagismo (Sim%)</b>	10 (15,6%)
<b>Tratamento prévio com IECA/ BRA (Sim %)</b>	18 (28,1%)

Fonte: protocolo de pesquisa

DM1 = Diabetes Mellitus tipo 1; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina;  
BRA = bloqueadores dos receptores de aldosterona; F = feminino; M = masculino.

A maioria dos pacientes da amostra (72%) apresentava níveis de 25(OH)D abaixo de 30 ng/ml, e ao fim do ensaio 94% dos pacientes com DM1 foram classificados com VD normal ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 1).

**Gráfico 1-** Distribuição dos pacientes conforme níveis de 25(OH)D antes a após suplementação de colecalciferol.



Fonte: Protocolo de pesquisa

Na Tabela 2 estão descritos os principais parâmetros clínicos e laboratoriais antes e após a suplementação de VD. Não se identificou mudança significativa na maioria dos parâmetros avaliados ao fim do estudo, exceto aumento significativo nos níveis de 25(OH)D ( $26,7 \pm 9$  versus  $55,1 \pm 24,1$  ng/mL,  $p < 0,001$ ) e redução da albuminúria em ambos os métodos avaliados (microalbuminúria em amostra isolada – UACR e microalbuminúria de 24 horas – M24H).

**TABELA 2** – Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com DM1 antes e após suplementação de vitamina D.

<b>Parâmetros (N = 64)</b>	<b>Pré vit. D</b>	<b>Após vit. D</b>	<b>P</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24 ± 4,3	24 ± 4,4	NS (0,247)
<b>PA sistólica (mmHg)</b>	115 ± 11	115 ± 12	NS (0,765)
<b>PA diastólica (mmHg)</b>	71 ± 9	72 ± 9	NS (0,153)
<b>Dose de insulina basal (UI)</b>	35,6 ± 17,3	36 ± 17,7	NS (0,957)
<b>Dose de insulina prandial (UI)</b>	22,3 ± 11,6	23,3 ± 11,7	NS (0,177)
<b>Dose de insulina total (UI)</b>	55,8 ± 27,0	58,1 ± 26,8	NS (0,708)
<b>25(OH)D (ng/mL)</b>	26,7 ± 9	55,1 ± 24,1	< 0,001
<b>HbA1c (%)</b>	9,4 ± 2,2	9,6 ± 2,6	NS (0,250)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	168 ± 96	180,6 ± 103	NS (0,497)
<b>PCR ultrasensível (mg/L)</b>	0,36 ± 0,52	0,37 ± 0,54	NS (0,727)
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	171,7 ± 41	177 ± 54	NS (0,292)
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	52 ± 38	44,6 ± 11	NS (0,293)
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	103,7 ± 31	107,9 ± 49	NS (0,714)
<b>Colesterol Não-HDL (mg/dL)</b>	123,5 ± 38	125,7 ± 50	NS (0,289)
<b>Triglicerídeos (mg/ dL)</b>	97,7 ± 51	109,6 ± 70	NS (0,186)
<b>Média UACR (mg/g)</b>	62,5 ± 129,4	55,6 ± 143,4	< 0,05 (0,027)
<b>Média M24H (mg/24h)</b>	76,4 ± 179,1	58 ± 133,4	< 0,05 (0,022)

Fonte: Protocolo de pesquisa

UI = Unidades; NS = Não significativa; IMC = Índice de Massa Corporal; HbA1c = hemoglobina glicada; PCR = Proteína C Reativa; HDL = *High-density lipoprotein*; LDL = *Low-density lipoprotein*; PA = Pressão Arterial; UACR – microalbuminúria em amostra isolada; M24H – microalbuminúria em amostra de 24 horas.

Detectou-se excreção urinária de albumina (EUA) elevada, em 24 pacientes (37,5%), dos quais 20 (83,3%) foram classificados como microalbuminúricos e 4 (16,7%) macroalbuminúricos ao início de estudo.

Na amostra de 24 pacientes com albuminúria elevada observou-se redução estatisticamente significativa nos níveis de EUA (M24h) e PAD, após suplementação de colecalciferol. Não foi observada diferença quanto a HbA1C, PAS e IMC ao final do estudo (TABELA 3).

**TABELA 3** – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com DM1 e DRD antes e depois da suplementação de vitamina D.

Características (N = 24)	Pré	Pós	P
	Média ± DP	Média ± DP	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23.9±4.1	23.8±4.3	NS
PAS (mmHg)	114.1±16	111.6±15.8	NS
PAD (mmHg)	71.9±11.5	66.8±10.8	< 0,05 (0,024)
HbA1c (%)	9.9±2.4	10.1±2.85	NS
25(OH)D (ng/mL)	25.7±8.6	53.2±24.1	<0,001
Média UACR (mg/g)	191.4±179.3	177.2±222.4	NS
Média M24H (mg/24h)	251.7±257.1	130.2±197.5	< 0,05 (0.012)

Fonte: Protocolo de pesquisa

NS = Não significante; IMC = Índice de Massa Corporal; HbA1c = hemoglobina glicada; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; UACR – microalbuminúria em amostra isolada; M24H – microalbuminúria em amostra de 24 horas.

Nos pacientes classificados como microalbuminúricos (GRUPO 1, N=20), observou-se redução significativa na EUA avaliada por meio de M24h e na PAD ao fim da suplementação de colecalciferol, além de aumento nos níveis de 25 OHD (TABELA 4), contudo aqueles com macroalbuminúria (GRUPO 2, N=4) não apresentaram melhora significativa em nenhum dos parâmetros avaliados (TABELA 4).

**TABELA 4** – Comparação de pacientes microalbuminúricos versus macroalbuminúricos antes e depois da suplementação de vitamina D.

Variáveis	Antes	Depois	p no grupo	p entre grupos
Idade (anos)				
Grupo 1	28.6±10.2	-	-	NS
Grupo 2	35.5±7.6			
Duração DM (anos)				
Grupo 1	11.6±7.9	-	-	<0.05
Grupo 2	21.5±5.5			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Grupo 1	22.9±3.2	22.8±3.3	NS	<0.05 *
Grupo 2	30.3 ± 5.1	30.5 ± 6	NS	
PAS (mmHg)				
Grupo 1	110.7±14.9	110.3±16.2	NS	<0.05**
Grupo 2	135 ± 13.2	112 ± 16.5		
PAD (mmHg)				
Grupo 1	70.2±11.5	64.9±10.2	<0.05	NS
Grupo 2	80.2 ± 10.2	76.2 ± 11.4	NS	
HbA1C (%)				
Grupo 1	10.1±2.6	10.2±3.1	NS	NS
Grupo 2	8.7 ± 0.8	9.3 ± 1.1	NS	
25(OH)D (ng/ml)				
Grupo 1	25.4±6.0	52.9±24.1	<0.001	<0.01*
Grupo 2	26.9 ± 19.1	54.7 ± 31.5	NS	
Média UACR (mg/g)				
Grupo 1	101.2±93.9	67.1±65.8	NS	<0.001**
Grupo 2	461.9 ± 106	507.6 ± 247.2	NS	
Média M24H (mg/24h)				
Grupo 1	90.9±66.5	62.6±63.6	<0.001	<0.05**
Grupo 2	661.8 ± 339.8	434.3 ± 296.9	NS	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\* micro x macro pré e micro vs macro pós

\*\* apenas micro pré vs macro pré

DM = Diabetes Mellitus; NS = Não significante; IMC = Índice de Massa Corporal; HbA1c = hemoglobina glicada; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; UACR – microalbuminúria em amostra isolada; M24H – microalbuminúria em amostra de 24 horas.

Adicionalmente, detectou-se que dentre os pacientes com microalbuminúria (n=20), 8 apresentaram, após 12 semanas de suplementação de altas doses de colecalciferol, normalização da excreção urinária de albumina (média de duas amostras de EUA < 30 mg/g para UACR e/ ou 30 mg/24 horas para M24h). Tal resultado corresponde a reversão de microalbuminúria em 40% dos pacientes classificados como microalbuminúricos ao início do estudo. As principais características clínico-laboratoriais destes pacientes estão descritas na tabela 5.

**TABELA 5** – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com DM1 antes e depois da suplementação de vitamina D que apresentaram reversão da microalbuminúria.

Características (N = 8)	Pré	Pós	P
	Média ± DP	Média ± DP	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21.6±2.7	21.4±2.7	NS
PAS (mmHg)	105.6±15.3	99.25±8.7	NS
PAD (mmHg)	69.1±10.54	62.6±7	< 0,05 (0,040)
HbA1c (%)	10.6±3	11.2±3.6	NS
25(OH)D (ng/mL)	25.1±8.7	56.2±30.6	< 0,05 (0,029)
Média UACR (mg/g)	20±20	40±41.5	NS
Média M24H (mg/24h)	51.8±37.8	16.6 ±11.4	< 0,05 (0,031)

Fonte: Protocolo de pesquisa

NS = Não significante; IMC = Índice de Massa Corporal; HbA1c =hemoglobina glicada; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; UACR – microalbuminúria em amostra isolada; M24H – microalbuminúria em amostra de 24 horas.

Quando se comparou este grupo de pacientes (Grupo A, n=8) com aqueles que não apresentaram reversão da microalbuminúria (Grupo B, n=12), observou-se que o grupo A apresentava menor idade ao início do estudo e menores níveis de PAS ao fim do estudo comparados ao grupo B. Não houve diferença na duração do DM, IMC, PAD e HbA1C entres os grupos, contudo o grupo A apresentou redução significativa da PAD e aumento significativo nos níveis de 25(OH)D ao fim do estudo. Apesar dos pacientes do grupo B não terem evoluído com normalização da EUA, nestes foi observado redução significativa M24H média ao fim da suplementação de vitamina D (Tabela 6).

**TABELA 6** – Comparação de pacientes microalbuminúricos com reversão da microalbuminúria versus aqueles sem reversão após suplementação de vitamina D.

<b>Variáveis</b>	<b>Antes</b>	<b>Depois</b>	<b>p no grupo</b>	<b>p entre grupos</b>
Idade (anos)				
Grupo A	22±4.7	-	-	<0.05
Grupo B	33±10.6			
Duração DM (anos)				
Grupo A	10.8±7	-	-	NS
Grupo B	12.2±8.8			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Grupo A	21.6±2.7	21.4±2.7	NS	NS
Grupo B	23.8±3.4	23.9±3.4	NS	
PAS (mmHg)				
Grupo A	105.6±15.3	99.25±8.7	NS	<0.05
Grupo B	114±14.2	117.8±16	NS	
PAD (mmHg)				
Grupo A	69.1±10.54	62.6±7	<0.05	NS
Grupo B	71±12.6	66.4±12	NS	
HbA1C (%)				
Grupo A	10.6±3	11.2±3.6	NS	NS
Grupo B	9.8±2.4	9.2±2.8	NS	
Média UACR (mg/g)				
Grupo A	20±20	40±41.5	NS	NS
Grupo B	139±140	101±81	NS	
Média M24H (mg/24h)				
Grupo A	51.8±37.8	16.6 ±11.4	<0.01	<0.001
Grupo B	117±70	62.6±63.6	<0.05	

Fonte: Protocolo de pesquisa

NS - Não Significativo; DP – desvio-padrão; IMC- índice de massa corporal; PAS - Pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; VD – vitamina D; 25(OH)D – 25-OH-vitamina D; UACR – microalbuminúria em amostra isolada; M24H – microalbuminúria em amostra de 24 horas.

## 7. DISCUSSÃO

Nossos dados sugerem redução na EUA em indivíduos com DM1 após suplementação de altas doses de colecalciferol, tanto na amostra total de pacientes submetidos a rastreamento de DRD (n=64), quanto naqueles classificados com albuminúria elevada (n=24), em especial nos pacientes com microalbuminúria.

Tal resultado está de acordo com o encontrado por Felício et al. (2017) em estudo piloto que avaliou 22 pacientes com DM1, e que receberam 4.000 e 10.000 unidades de colecalciferol por 12 semanas de acordo com os níveis de 25(OH)D. Nesse ensaio, assim como no presente trabalho, foi detectada redução da prevalência de doença renal do diabetes (DRD) ao fim do estudo (68 versus 32%), além de correlação entre o percentual de variação de níveis de VD ( $\Delta$ VD) e albuminúria ao fim do estudo.

É importante ressaltar que no presente estudo, 72 % dos pacientes da amostra de 64 pacientes com DM1, apresentavam baixos níveis de VD e dentre aqueles com DRD, 80% apresentavam níveis de 25 OHD < 30 ng/ml. Nossos pacientes foram submetidos a doses mais elevadas de colecalciferol quando comparados aos de quatro ensaios clínicos, incluídos na metanálise de Derakhshanian et al. (2015). Além disso, 94% dos pacientes da presente amostra tiveram seus níveis de 25(OH)D normalizados ao final do protocolo o que demonstra boa adesão ao colecalciferol e adequação na escolha de administração de doses altas da VD.

Associação entre níveis de VD e a DRD tem sido reportada em estudos transversais (ALAM et al., 2016; DIAZ et al., 2009; ZOMORODIAN et al., 2022). Huang et al (2022), realizaram análise de amostras de microalbuminúria de 178 pacientes com DM1 e sugerem que baixos níveis baixos de 25(OHD) podem prever um risco aumentado de progressão da albuminúria na DRD, além de declínio na taxa de filtração glomerular. Em estudo com 351 pacientes chineses com DM2, a prevalência de insuficiência/deficiência de VD em pacientes com albuminúria foi significativamente maior do que em pacientes sem albuminúria (XIE et al., 2019).

Engelen et al. (2015) reportaram que altos níveis de 25(OH)D e 25(OH)D3 estão associados a menor prevalência de microalbuminúria, sendo que tal associação parece ser independente da estação do ano de coleta dos exames, e de fatores de risco já estabelecidos como a inatividade física e idade; e independente de baixo grau de inflamação e disfunção endotelial. Além disso, dados do estudo transversal de base populacional (VIDAMAZON) com 1576 indivíduos com DM, sugerem associação entre os níveis de VD, HbA1c e DRD, e

que a associação entre a excreção urinária de albumina e os níveis de VD é independente do controle glicêmico em pacientes com diabetes (FELÍCIO *et al.*, 2021; FERRAZ *et al.*, 2018).

Importante destacar que a maioria dos pacientes de nosso ensaio tinham hipovitaminose D. A associação de deficiência de VD e o DM1 tem sido alvo de várias pesquisas. Um aumento na incidência de baixos níveis de 25(OH)D tem sido reportado tanto em adultos quanto em crianças com DM (MÄKINEN *et al.*, SAVASTIO *et al.*, 2016). Em um estudo com 100 adolescentes na Polônia, a hipovitaminose D foi verificada em 82% dos pacientes com DM1 e em 67% dos controles não diabéticos (WIERZBICKA *et al.*, 2016). Outro estudo de coorte, no qual foram avaliados 115 indivíduos jovens com DM1 e 55 controles, foi verificado níveis adequados de VD em somente 47 % dos pacientes com DM, enquanto no grupo controle, 62% possuíam níveis suficientes dessa vitamina (THRAILKILL *et al.*, 2011). Outro estudo em população pediátrica não diabética sugere que baixos níveis de 25 OHD estão associados a uma elevação da resistência à insulina em pacientes com risco para desenvolvimento de DM (NWOSU e MARANDA, 2014).

Neste projeto foi detectada redução significativa da EUA em pacientes com DM1 após suplementação de VD. Esses resultados sugerem que a vitamina D e sua ação sinérgica desta com inibidores do SRAA, poderia neutralizar a piora da DRD e preservar os glomérulos e a integridade da barreira de filtração glomerular, uma das hipóteses deste projeto. Isto está de acordo com evidências crescentes que a VD administrada em altas doses pode ser renoprotetora. Um ensaio clínico randomizado realizado por Zeeuw *et al.* (2010), incluiu pacientes com DM2 e albuminúria tratados com inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), e demonstrou a eficácia do paricalcitol, um análogo da vitamina D, na redução da razão urinária de albumina/creatinina (UACR) em pacientes diabéticos recebendo 1 g/dia ou 2 g/dia de paricalcitol em comparação com os controles. Além disso, Zhang *et al.* (2008) demonstraram em um modelo experimental de diabetes induzido por estreptozotocina, que a combinação terapêutica de bloqueadores dos receptores de angiotensina com análogos da VD melhorou marcadamente a injúria renal, por meio de bloqueio do aumento compensatório de renina promovido pelo análogo da VD, o que resultou em inibição mais efetiva do sistema renina angiotensina. O tratamento de camundongos diabéticos com losartana ou paricalcitol (19-nor-1,25-di-hidroxitamina D2, um análogo ativado da vitamina D) isoladamente levou à melhora da lesão renal; no entanto, o tratamento combinado losartana e paricalcitol preveniu completamente a albuminúria, restaurou a estrutura da barreira de filtração glomerular e reduziu acentuadamente a glomerulosclerose.

Humalda et al. (2015) realizaram uma sistemática revisão de todos os ensaios clínicos randomizados com o calcitriol ou paricalcitol como uma intervenção anti proteinúrica. Durante o acompanhamento, os análogos ativos da VD reduziram em média a proteinúria em - 16%. Esses resultados foram obtidos na maioria dos casos (84%) em pacientes sob tratamento crônico preexistente com inibidores do SRAA, acentuando a capacidade dos análogos da VD em reduzir a proteinúria residual. Tais autores sugerem que o aumento compensatório da renina, denominado escape de aldosterona, evento paradoxal secundário ao uso de inibidores do SRAA, pode ser antagonizado com uso de calcitriol.

É importante destacar que nas duas últimas décadas, o significado clínico da albuminúria tem sido cada vez mais reconhecido, principalmente como um preditor independente de eventos cardiovasculares e desfechos renais. Os rins podem ser considerados como provedores de uma janela para função endotelial sistêmica, com a albumina urinária sendo um marcador sensível, barato, e amplamente disponível, por meio do qual a saúde pode ser avaliada (KDIGO, 2013). Segundo Bowling et (2016), a albuminúria parece ser mais sensível que a taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) na identificação de pacientes em risco de comprometimento funcional, pelo menos naqueles com estágios iniciais de DRC.

A maioria de dos pacientes de nosso estudo com DRD foram classificados como microalbuminúricos ao início do estudo. Quando comparamos as variáveis clínico-laboratoriais de pacientes com micro e macroalbuminúria, observamos que os pacientes com macroalbuminúria apresentavam maior duração do DM e maior PAS como esperado. Adicionalmente, detectou-se redução na PAD ao fim da suplementação de altas doses de colecalciferol no grupo geral de pacientes com DRD, em especial nos pacientes com microalbuminúria. Não foi observada redução da PAD nos macroalbuminúricos. De fato, isto está de acordo com a conclusão de Grammatiki et al. (2018) em uma revisão sobre VD e diabetes. Tais autores sugerem que a suplementação de VD em pacientes com DM1, deve ser dirigida para grupos específicos de pacientes, em nosso caso possivelmente os microalbuminúricos, os quais poderiam ter um provável benefício desta intervenção (GRAMMATIKI; KARRAS; KOTSA, 2018). Estudos genéticos de biomarcadores poderiam identificar os demais casos.

Além disso, observou-se que 8 pacientes (40% dos pacientes microalbuminúricos) evoluíram com reversão da microalbuminúria, isto é redução da EUA para valores menores que 30 mg/g (UACR) e/ou 30 mg/24h (M24h), em duas ocasiões. Observamos que estes pacientes apresentavam menor idade e menor PAS ao início do ensaio quando comparados ao que não apresentaram normalização da EUA. Vale ressaltar que tantos os pacientes com

reversão quanto aqueles sem reversão apresentaram redução significativa da EUA (m24h) ao final do estudo, contudo apenas os pacientes com microlbuminúria revertida tiveram redução significativa nos níveis de PAD ao fim do ensaio.

Sugerimos que a associação da suplementação de altas doses de VD com a redução específica da PAD, descrita em nosso estudo, seja em parte, consequência de um efeito dessa vitamina sobre os níveis de cortisol matinal. Muscogiuri et al. (2015) em recente revisão, afirmam que há uma relação inversa entre níveis de VD e cortisol plasmático. O metabolismo da VD apresenta vias em comum com o metabolismo adrenal, e pode ser influenciado por polimorfismos relacionados ao gene VDR. (MUSCOGIURI et al., 2015; TIRABASSI et al., 2016). Alguns autores, também, sugerem, a possibilidade de haver um mecanismo molecular envolvido na supressão da renina pela VD. O heterodímero VDR-RXR, em cascata, reduziria a transcrição de mRNA-prorenina, suprimindo então, a formação da renina nas células justaglomerulares (LEGARTH et al., 2018; LI et al., 2004).

O achado de redução na PAD, no presente estudo, está de acordo com ensaio clínico incluindo 35 pacientes normotensos com DM1, que receberam altas doses de colecalciferol por 12 semanas, e encontrou uma redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica matinal ( $117\pm 14$  vs  $112\pm 14$ ,  $p<0,05$ ;  $74\pm 9$  vs  $70\pm 10$  mmHg,  $p<0,05$ , respectivamente), sem alterações em outros marcadores pressóricos, além de relação entre os níveis de VD após a suplementação e a pressão arterial diastólica matinal ( $r= -0,4$ ;  $p<0,05$ ) (QUEIROZ et al., 2021).

Por outro lado, Beveridge et al. (2015), avaliaram uma metanálise de 46 estudos e sugeriram que a VD era ineficaz em reduzir níveis pressóricos. Esses resultados discordantes podem estar relacionados a uma série de fatores. Primeiramente, o uso intermitente de VD por grande parte desses estudos (ALVAREZ et al., 2012; SLUYTER et al., 2017; 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).

Outro fator envolvido seria a disparidade das doses utilizadas. Em sua metanálise, Beveridge et al. (2015), referem que a maioria dos estudos avaliados utilizaram baixas doses de VD, variando abaixo da faixa tradicional de 1.500 a 5.000 UI/dia. Nosso estudo é um dos poucos 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 impactado nossos resultados. Entre as nossas limitações, a principal é a necessidade de randomização. Apesar de nossos achados de redução da PAD serem marcantes, o efeito placebo sobre a pressão arterial pode ter influenciado nossos resultados (WILHELM et al., 2016).

O presente ensaio não evidenciou mudança no controle glicêmico após suplementação de colecalciferol. Tal resultado é congruente com o trabalho de Bizarri et al. (2010) e com o ensaio de Melo et al (2022), que realizaram estudo prospectivo com 67 pacientes com DM1 e não evidenciaram efeito benéfico na HbA1c, após suplementação de altas doses de colecalciferol, por 12 semanas. Pitocco et al. (2006), em um estudo controlado com suplementação de VD em 70 pacientes com quatro semanas de diagnóstico de DM1, já mostravam não haver melhora no peptídeo-C e HbA1C ao fim do estudo.

Outro estudo que também não demonstrou melhoras no controle glicêmico após suplementação de colecalciferol foi o de Melo (2018), que analisou 52 pacientes com DM1 que receberam altas doses da vitamina, não apresentando melhora dos níveis glicêmicos nem da necessidade de insulino terapia, concordando com os resultados deste estudo.

A principal limitação deste trabalho é a ausência de um grupo controle com placebo e a curta duração de 12 semanas. Ensaio clínico controlado, duplo cego, randomizado, com uso de placebo e com maior duração da suplementação deverá ser realizado em continuação a este estudo, para confirmação dos achados. Além disso, pesquisas adicionais com avaliação de biomarcadores genéticos serão importantes para fundamentar os nossos resultados. Para isso, nosso ensaio clínico conta com biorrepositório das amostras coletadas.

É importante destacar que este projeto é parte de um estudo piloto que avalia as principais complicações microvasculares em pacientes com DM1. Assim, a realização deste ensaio foi fundamental para criação de banco de dados de uma amostra significativa de pacientes com DM1 atendidos em nosso serviço de referência em Endocrinologia do HUIBB, o que permitirá seguimento a longo prazo destes indivíduos.

## 8. CONCLUSÃO

O presente ensaio sugere redução na excreção urinária de albumina em pacientes com DM1 submetidos à suplementação com altas doses de colecalciferol.

A prevalência de EUA alterada na amostra avaliada reduziu de 37% ao início do estudo para 25% ao fim do protocolo.

Dentre os pacientes com EUA elevada, apenas aqueles classificados com microalbuminúria ao início do estudo apresentaram redução significativa dos níveis de EUA ao final, com reversão da microalbuminúria em 40% desses pacientes.

## 9. REFERÊNCIAS

- ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Padrões de Cuidados Médicos em Diabetes. **Clin Diabetes**, v. 37, n.1, p. 11–34, 2019.
- ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendation. **Diabetes Care**, v. 36, n. 1, p. 11-74, 2013.
- ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendation. **Diabetes Care**, v.45, n. 1, p 17-38, 2022a.
- ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendation. **Diabetes Care**, v.45, n. 1, p 175-184, 2022b.
- ADA. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v.40, p. 11 – 24, n. 1, 2017a.
- ADA. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v.40, p. 105 – 113, n. 1, 2017b.
- AGARWAL, R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 9, p. 1523-1528, 2009.
- ALAM, U. et al. Vitamin D and diabetic complications: true or false prophet? **Diabetes Therapy**, v. 7, n. 1, p. 11, 2016.
- ALBORZI, P. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease. **Hypertension**, v. 52, n. 2, p. 249-255, 2008.
- 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.
- BAILEY, R. 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. et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 3, p. 835-843, 2012.
- BEM, A. F. de; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, p. 185-191, 2006.
- 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.
- BIZZARRI, Carla et al. No protective effect of calcitriol on  $\beta$ -cell function in recent-onset type 1 diabetes: The IMDIAB XIII trial. **Diabetes care**, v. 33, n. 9, p. 1962-1963, 2010.
- 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.
- BOER, I. H. et al. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4780-4788, 2012.

- BOLLAND, M. J. et al. 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.
- BORST, M. H. et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. ASN. 2013030203, 2013.
- BOWLING, C. B. et al. Association of Reduced eGFR and Albuminuria with Serious Fall Injuries among Older Adults. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 7, p. 1236–1243, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. Sobre o Rebec. Brasília: 2010. Disponível em <<http://www.ensaiosclnicos.gov.br/about/>> Acesso 30 abr.2019.
- BROSSON, C.; POCIOT, F. Genetics of diabetic nephropathy in diverse ethnic groups. In: **Diabetes and the Kidney**. Karger Publishers, 2011. p. 8-18.
- BROWNLEE, M.; AIELLO, L. P.; COOPER, M. E. Complications of diabetes mellitus In KRONENBERG, H. M, et al. **Williams textbook of endocrinology**. 11ª edição, Philadelphia: W. B. Saunders, 2008, p. 1417-501.
- CARTER, G. D. et al. Proficiency testing of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) assays. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 121, n. 1, p. 176-179, 2010.
- CASHMAN, K. D. 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. The vitamin D endocrine system. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011.
- CHAROENNGAM, N.; HOLICK M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2097, 2020.
- CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. **Physiological reviews**, v. 96, n. 1, p. 365-408, 2016.
- DANESCU, L. G.; LEVY, S.; LEVY, Joseph. Vitamin D and diabetes mellitus. **Endocrine**, v. 35, n. 1, p. 11-17, 2009.
- DCCT. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP et al. 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.
- DCCT. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. **The New England journal of medicine**, v. 342, n. 6, p. 381, 2000.
- DELLA MANNA, T. Not every diabetic child has type 1 diabetes mellitus. **Jornal de pediatria**, v. 83, n. 5, p. S178-S183, 2007.
- DIAZ, V. A. et al. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 22, n. 5, p. 521-527, 2009.
- 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.

- DRONAVALLI, S.; DUKA, I.; BAKRIS, G. L. The pathogenesis of diabetic nephropathy. **Nature clinical practice Endocrinology & metabolism**, v. 4, n. 8, p. 444-452, 2008.
- DUSSO, A. S.; TOKUMOTO, M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. **Kidney international**, v. 79, n. 7, p. 715-729, 2011.
- EISENBARTH, G. S. Update in type 1 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 7, p. 2403-2407, 2007.
- EMDIN, C.A. et al. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. **Jama**, v. 313, n. 6, p. 603-615, 2015.
- ENGELEN, L. et al. Low 25-hydroxyvitamin D 2 and 25-hydroxyvitamin D 3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. **Cardiovascular diabetology**, v. 14, n. 1, p. 67, 2015.
- EURODIAB. 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.
- FELÍCIO, J. S. 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, n. 1, p. 87, 2015.
- FELÍCIO, J. S. et al. Vitamin D on early stages of Diabetic Kidney Disease: a cross-sectional study in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in endocrinology**, v. 7, 2016.
- FELÍCIO, J.S. et al. Albuminuria Reduction after High Dose of Vitamin D in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: **A Pilot Study. Frontiers in Endocrinology**, v. 8, 2017.
- FELÍCIO, J.S. et al. Association Between 25(OH)Vitamin D, HbA1c and Albuminuria in Diabetes Mellitus: Data From a Population-Based Study (VIDAMAZON). **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 7, n. 12, 2021.
- FERRAZ, R.S. et al. Variants in the *VDR* Gene May Influence 25(OH)D Levels in Type 1 Diabetes Mellitus in a Brazilian Population. **Nutrients**, v. 14, n. 5, p. 1010, 2022.
- FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e nefropatia diabética. **Revista brasileira de hipertensão**, v. 3, p. 268-74, 2000.
- FRANCO, L. et al. 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. et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. **Diabetes care**, v. 26, n. 12, p. 3237-3242, 2003.
- FUKAMI, K. et al. Role of AGEs in diabetic nephropathy. **Current pharmaceutical design**, v. 14, n. 10, p. 946-952, 2009.
- GAEDE, P. et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 6, p. 580-591, 2008.
- GEMBILLO, G. et al. Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. **Medicina**, v.55, n. 6, p. 273, 2019.
- GIL. Antonio Carlos. Como Elaborar Projetos de Pesquisa. 6. ed. São Paulo: Atlas. 2019

- GRAMMATIKI, M.; KARRAS, S.; KOTSA, K. **The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review.** *Hormones*, 2018.
- GROSS, J. L. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes care**, v. 28, n. 1, p. 164-176, 2005.
- GUBITOSI-KLUG, R. A. et al. The Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. **Diabetes Care**, p. dc162723, 2017.
- HAFEZ, M. H. et al. Detection of an earlier tubulopathy in diabetic nephropathy among children with normoalbuminuria. **Iranian journal of kidney diseases**, v. 9, n. 2, 2015.
- HART, H. E. et al. Health related quality of life in patients with type I diabetes mellitus: generic & disease-specific measurement. **Indian Journal of Medical Research**, v. 125, n. 3, p. 203, 2007.
- HOLICK, M. F. Noncalcemic actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and clinical applications. **Bone**, v. 17, n. 2, p. S107-S111, 1995.
- HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 2, p. 73-75, 2011.
- HOU, Y. et al. A dose–response meta-analysis between serum concentration of 25-hydroxy vitamin D and risk of type 1 diabetes mellitus. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 7, p. 1010-1023, 2021.
- HUANG, B.; WEN, W.; SHANDONG. Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Albuminuria Progression of Diabetic Kidney Disease and Underlying Mechanisms By Bioinformatics Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022.
- HUANG, Y. et al. Oral Supplementation with Cholecalciferol 800 IU Ameliorates Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, p. e50510, 2012.
- HUMALDA, J.K.; GOLDSMITH, D.J.A.; THADHANI, R.; DE BORST, M.H. Vitamin D analogues to target residual proteinuria: Potential impact on cardiorenal outcomes. **Nephrol. Dialy. Transplant.**, v.30, p. 1988–1994, 2015.
- HYPPÖNEN, E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **The Lancet**, v. 358, n. 9292, p. 1500-1503, 2001.
- IDF. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas**. 10<sup>a</sup> ed. 2021. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>. Acessado em: 13/06/2022
- IOM. INSTITUTE OF MEDICINE. **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.
- JOERGENSEN, C. et al. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. **Diabetic Medicine**, v. 32, n. 3, p. 374-381, 2015.
- JOERGENSEN, C. et al. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 34, n. 5, p. 1081-1085, 2011.
- KAUTZKY-WILLER, A. et al. Pronounced insulin resistance and inadequate  $\beta$ -cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. **Diabetes care**, v. 20, n. 11, p. 1717-1723, 1997.

- KDIGO. KIDNEY DISEASE. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, v. 3, n. 1, p. 1, 2013.
- LAGRANHA, C. J. et al. Bases moleculares da glomerulopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2007.
- LEGARTH, C. et al. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n.2, p.455-469, 2018
- 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.
- LEVIN, A. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. **Kidney international**, v. 71, n. 1, p. 31-38, 2007.
- 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.
- 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.
- LUONG, K.V.et al. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 21, n. 4, p. 338-346, 2005.
- MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2014.
- MÄKINEN, M. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 723-729, 2016.
- MANOUSAKI, D. et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. **PLOS Medicine**, v. 18, n. 2, 2021.
- 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.
- MAO, L. et al. Calcitriol plays a protective role in diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 7, n. 12, p. 5437, 2014.
- MEHROTRA, R. et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. **Kidney international**, v. 76, n. 9, p. 977-983, 2009.
- MELO, F.T.C. Influência Da Suplementação De Altas Doses De Vitamina D No Controle Glicêmico Em Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo 1. 2018. Dissertação (Mestrado em Oncologia). Belém – Pará. Núcleo de Pesquisas em Oncologia – Programa de Pós Graduação em Oncologia e Ciências Médicas. Universidade Federal do Pará.
- MELO, F.T.C. et al. High-dose Vitamin D Supplementation on Type 1 Diabetes Mellitus Patients: Is there an Improvement in Glycemic Control? **Curr Diabetes Ver**, v. 18, n.1, 2022.

- MIZOBUCHI, M. et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 6, p. 1796-1806, 2007.
- MOGENSEN, C. E. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. **Journal of internal medicine**, v. 254, n. 1, p. 45-66, 2003.
- MOLITCH, M. E. et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. **Kidney international**, v. 87, n. 1, p. 20-30, 2015.
- 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.
- MONTENEGRO JUNIOR, R. M. et al. Diabetes Mellitus Classificação e Diagnóstico In VILLAR, L. **Endocrinologia Clínica**, 5ª edição, São Paulo: Guanabara Koogan, 2013, p. 617-32.
- MORY, D. B. **Poliformismos do gene do receptor da vitamina D no diabetes melito do tipo 1**. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina. Programa de pós-graduação em Ciências, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2008.
- MURUSSI, M. et al. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus: risk factors and prevention. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 3, p. 207-219, 2003.
- MUSCOGIURI, G. et al. Focus on vitamin D and the adrenal gland. **Hormone and Metabolic Research**, v. 47, n. 04, p. 239-246, 2015.
- NGUYEN, L. T. H. et al. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 21, n. 4, p. 338-346, 2005.
- NIEUWESTEEG, A. M. et al. Paediatric parenting stress in fathers and mothers of young children with Type 1 diabetes: a longitudinal study. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 6, p. 821-827, 2017.
- 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.
- NWOSU, B.U.; MARANDA, L. The effects of vitamin D supplementation on hepatic dysfunction, vitamin D status, and glycemic control in children and adolescents with vitamin D deficiency and either type 1 or type 2 diabetes mellitus. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e99646, 2014.
- 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.
- PATTERSON, C.C.; DAHLQUIST, G.G.; GYURUS, E.; GREEN, A.; SOLTÉSZ, G. EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicenter prospective registration study. **Lancet**, v.373, n.9680, p.2027-33, 2009.
- PFEIFER M. et al. Effects of a short-term vitamin D (3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.86, n.4, p.1633-7, 2001.
- 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.

- PITOCCO, D. et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic  $\beta$ -cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 8, p. 920-923, 2006.
- 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.
- PLUM, L. A.; ZELLA, J. B. Vitamin D compounds and diabetic nephropathy. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 523, n. 1, p. 87-94, 2012.
- 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.
- 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.
- POWERS, M. A.; MARCH, S. B.; EVERT, A. Use of Internet technology to support nutrition and diabetes self-management care. **Diabetes Spectrum**, v. 21, n. 2, p. 91-99, 2008.
- 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.
- QUEIROZ, N.N.M. et al. High-dose Cholecalciferol Supplementation Reducing Morning Blood Pressure in Normotensive DM1 Patients. **Curr Diabetes Ver**, v. 17, n. 3, p.378-386, 2021.
- 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.
- REICHEL, H. et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 552, p. 219-246, 2004.
- RODRIGUES, T. C. et al. Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 1, p. 67-73, 2010.
- 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.
- SAVASTIO, S. et al. Vitamin D deficiency and glycemic status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **PLoS one**, v. 11, n. 9, p. e0162554, 2016.
- SBC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII diretriz brasileira de hipertensão. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, n. 3, supl. 3, 2016.
- SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes (2019)**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2019. Disponível em:<<http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2019.pdf>>.  
Acessado em: 26 fev. 2020.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes (2022)**. São Paulo.

SBPPC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PROFISSIONAIS DE PESQUISA CLÍNICA. Quais as fases de um ensaio clínico? São Paulo:2018. Disponível em: <[https://sbppc.org.br/portal do participante de pesquisa/quais-as-fases-d-ensaio-clinico](https://sbppc.org.br/portal_do_participante_de_pesquisa/quais-as-fases-d-ensaio-clinico)> Acesso em: 30 abr. 2019.

SBN. SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Insuficiência Renal**. São Paulo. 2015. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/publico/insuficiencia-renal>>. Acessado em: 25 jun. 2017.

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.

SHAW, J. E.; SICREE, R. A.; ZIMMET, P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. **Diabetes research and clinical practice**, v. 87, n. 1, p. 4-14, 2010.

SILVEIRO, S. P. et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 34, n. 11, p. 2353-2355, 2011.

SINGH, D. K. et al. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 7, n.3, p.176-84, 2011.

SKUPIEN, J. et al. Improved glycemic control and risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and proteinuria. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 12, p. 2916-2925, 2014.

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.

SRIDHAR, V. S.; DUBROFSKY, L.; BOULET, J.; et al. Making a case for the combined use of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists for cardiorenal protection. **Brazilian Journal of Nephrology** v.42, n. 4, p. 467-477, 2020.

STEVENS, L. A. et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 10, p. 2749-2757, 2007.

SWITZER, S. M. et al. Intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 41, n. 1, p. 89-104, 2012.

TAKEMOTO, F. et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. **Kidney international**, v. 64, n. 2, p. 414-420, 2003.

TAN, X.; LI, Y.; LIU, Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 12, p. 3382-3393, 2006.

THRAILKILL, K. M. et al. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 1, p. 142-149, 2011.

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**, p. 1-10, 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.
- TIRYAKI, Ö.; USALAN, C.; SAYINER, Z. A. Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease. **Renal failure**, v. 38, n. 2, p. 222-227, 2016.
- TUTTLE, K. R. et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. **American journal of kidney diseases**, v. 64, n. 4, p. 510-533, 2014.
- UKPDS. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY 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.
- VERROTTI, A. et al. Calcium metabolism in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus without and with persistent microalbuminuria. **Journal of endocrinological investigation**, v. 22, n. 3, p. 198-202, 1999.
- VILJOEN, A. et al. Analytical quality goals for 25-vitamin D based on biological variation. **Journal of clinical laboratory analysis**, v. 25, n. 2, p. 130-133, 2011.
- 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.
- WEINERT, L. S. et al. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 49, n. 11, p. 1761-1771, 2011.
- WIERZBICKA, E. et al. Vitamin D status, body composition and glycemic control in Polish adolescents with type 1 diabetes. **Minerva endocrinologica**, v. 41, n. 4, p. 445-455, 2016.
- 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.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The World Health Organization Report 2002: educing risks, promoting health life**, n. 236, 2002.
- WU-WONG, J. R. et al. Two novel vitamin D receptor modulators with similar structures exhibit different hypercalcemic effects in 5/6 nephrectomized uremic rats. **American journal of nephrology**, v. 37, n. 4, p. 310-319, 2013.
- XIE, S. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes. **PloS one**, v.14, n.4, 2019.
- ZEEUW, D. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9752, p. 1543-1551, 2010.
- ZHANG, Z. et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. **Kidney international**, v. 73, n. 2, p. 163-171, 2008a.
- ZHANG, Z. et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 41, p. 15896-15901, 2008b.

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.

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.

ZOMORODIAN, S.A. et al. Assessment of the relationship between 25-hydroxyvitamin D and albuminuria in type 2 diabetes mellitus. **BMC Endocr Disord**, v. 22, n. 1, p. 171, 2022.

## **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/UFPA, sobre a responsabilidade do Prof. Dr. João Soares Felício, com a finalidade de utilizá-las caso surjam novos marcadores relacionados ao Diabetes Mellitus tipo 1 e deficiência/ insuficiência de vitamina D. Você será comunicado caso sua amostra seja transferida dentro da instituição ou para outra instituição, ou se for perdida, ou destruída.

## O QUE É CGMS?

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

## QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS BENEFÍCIOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO?

Neste estudo, você terá uma avaliação clínica que possibilitará a detecção precoce de Deficiência de vitamina D e aprenderá a realizar a auto-monitorização do controle glicêmico.  
Iniciais do (a) Paciente: \_\_\_\_\_

### 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 DESTE ESTUDO?**

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

#### **EU SOU OBRIGADO (A) PARTICIPAR?**

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.

## COMO SERÃO COLETAS AS AMOSTRAS DE SANGUE?

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

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.

## QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS BENEFÍCIOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO?

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

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

#### E QUANTO À CONFIDENCIALIDADE?

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

#### QUEM REVISOU ESTE ESTUDO?

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

#### EU VOU TER ALGUM CUSTO?

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

#### COMO SEREI INFORMADO SOBRE OS RESULTADOS DO ESTUDO?

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

#### INCONVENIÊNCIAS RAZOAVELMENTE PREVISÍVEIS:

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

#### 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.

**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: \_\_\_\_\_

PROTOCOLO: Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Felício

INICIAIS DO (A) PACIENTE: \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

Matricula a instituição: \_\_\_\_\_

Atualização do contato: \_\_\_\_\_

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

1.1 Data da Obtenção do TCLE: \_\_\_\_\_

1.2 Versão do TCLE obtido: \_\_\_\_\_

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

2 - DEMOGRAFIA.

2.1 Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ 2.2 Idade: \_\_\_\_\_

2.3 Sexo: \_\_\_\_\_

2.4 Raça: \_\_\_\_\_ 2.5 Etnia: \_\_\_\_\_

3 - CONDIÇÕES REPRODUTIVAS (apenas para mulheres).

\_G\_ \_P\_ \_A\_ \_\_\_\_\_

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

3.2 A paciente está amamentando? \_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

5 - HISTÓRIA DO DIABETES.

5.1 Data do início do diabetes: \_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

6.1 CABEÇA: \_\_\_\_\_

6.2 NARIZ: \_\_\_\_\_

6.3 OUVIDO: \_\_\_\_\_

6.4 GARGANTA: \_\_\_\_\_

6.5 OLHOS: \_\_\_\_\_

6.6 DERMATOLÓGICO: \_\_\_\_\_

6.7 CARDIOVASCULAR: \_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

6.8 RESPIRATÓRIO: \_\_\_\_\_

6.9 VASCULAR PERIFÉRICO: \_\_\_\_\_

6.10 HEMATOLINFÁTICO: \_\_\_\_\_

6.11 GASTROINTESTINAL: \_\_\_\_\_

6.12 HEPATOBILIAR: \_\_\_\_\_

6.13 RENAL: \_\_\_\_\_

6.14 GENITOURINÁRIO: \_\_\_\_\_

6.15 NEUROLÓGICO: \_\_\_\_\_

6.16 PSIQUIÁTRICO: \_\_\_\_\_

6.17 MUSCULOESQUELÉTICO: \_\_\_\_\_

6.18 ENDOCRINOLÓGICO: \_\_\_\_\_

6.19 ONCOLÓGICO: \_\_\_\_\_

6.20 PROCTOLÓGICO: \_\_\_\_\_

6.21 INFECTO-CONTAGIOSO: \_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7 - ESTILO DE VIDA

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

---



---

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

---



---

7.3 Sobre o uso de drogas ilícitas:

---



---

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

---



---

7.5 Pratica algum tipo de atividade física? Especifique

---



---

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

---



---



---



---

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

---



---



---



---

## 9 - SINAIS VITAIS

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

Braço Direito

Braço Esquerdo

PA \_\_\_\_\_ mmHg Hora \_\_:\_\_ PA \_\_\_\_\_ mmHg Hora \_\_:\_\_

Braço eleito para se verificar a PA durante esse estudo: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg. Estatura: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_

## 10 - EXAME FÍSICO GERAL

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

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

---



---



---



---



---

10.1 EXAME NEURÓLOGICO: SIM  ou NÃO , caso sim, especifique: \_\_\_\_\_

## 11 - QUANTO AOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE?

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

12 - FOI COLETADO O PAINEL BASAL DE LABORATÓRIO PREVISTO? SIM  ou NÃO . Caso não especifique: \_\_\_\_\_

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

12.2 O paciente apresenta duas 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 ÀS: \_\_\_\_\_

PROTOCOLO: Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Felício

INICIAIS DO (A) PACIENTE: \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

Matricula a instituição: \_\_\_\_\_

**Atualização do contato** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

1 - HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS:

\_\_\_\_\_

2 - SOBRE MEDICAÇÕES:

2.1 MEDICAÇÕES (não insulínicas) EM USO:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2.2 MEDICAÇÕES (insulínicas) PARA TRATAMENTO DO DIABETES.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

3 - SOBRE EVENTO ADVERSO:

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

---

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

---



---

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

---



---

#### 4 - SINAIS VITAIS

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

Braço eleito para se verificar a PA durante esse estudo \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg.

Circunferência da cintura: \_\_\_\_\_

Circunferência do quadril: \_\_\_\_\_ Rc/q : \_\_\_\_\_

#### 5 - SOBRE O 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: \_\_\_\_\_

PROTOCOLO: Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Felício

INICIAIS DO (A) PACIENTE: \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

Matricula a instituição \_\_\_\_\_

**Atualização do contato** \_\_\_\_\_

1 - HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS:

\_\_\_\_\_

2 - SOBRE MEDICAÇÕES:

2.1 MEDICAÇÕES (não insulínicas) EM USO:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.2 MEDICAÇÕES (insulínicas) PARA TRATAMENTO DO DIABETES.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3 - SOBRE EVENTO ADVERSO:

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

---

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

---



---

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

---



---

#### 4 - SINAIS VITAIS.

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

Braço eleito para se verificar a PA durante esse estudo: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg.

Circunferência da cintura: \_\_\_\_\_

Circunferência do quadril: \_\_\_\_\_ Rc/q: \_\_\_\_\_

#### 5 - EXAME FÍSICO.

---



---



---

#### 6 - SOBRE O 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 biorepósito	Vitamina D	Guardian

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

---

10 - COMENTÁRIOS ADICIONAIS.

---

---

---

---

---

11 - CONDUTA MÉDICA: PRESCRIÇÃO:

---

---

---

---

12 - EXAMES SOLICITADOS Á CRITÉRIO CLÍNICO:

---

---

---

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

---

---

Data, assinatura e carimbo

**APÊNDICE F – VISITA 4 – FINAL**



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

DATA \_\_\_\_\_ VISITA 4      ÁS: \_\_\_\_\_

PROCOLO: 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 PROCOLO? **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 C – APROVAÇÃO DA EMENDA



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



Carta nº. 003/2015/CEP/HUJBB

Belém, 25 de agosto de 2015.

Protocolo: 005/2012

Assunto: Aprovação de Emenda a Protocolo de Pesquisa.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou a **Emenda Versão 3.0** de 24 de agosto de 2015, referente ao projeto de pesquisa intitulado "**Influência da Suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com diabéticos tipo 1**", sob a responsabilidade dos pesquisadores Ana Carolina Contente Braga de Souza, *Profa. Dra.* Elizabeth Sumi Yamada, *Profa.* Karem Miléo Felício e do *Prof. Dr.* João Soares Felício. Esta Emenda informa que surgiram da pesquisa os seguintes subprojetos "*Variabilidade glicêmica e níveis de vitamina D em pacientes com diabetes mellitus tipo 1*", de autoria de Henrique da Costa Miranda e João Felício Abrahão Neto; e "*Influência da vitamina D na variabilidade pressórica em pacientes diabetes mellitus tipo 1*", de autoria de Amanda Soares Peixoto e Alana Ferreira de Oliveira. Tal emenda solicita a análise e aprovação para tais subprojetos com a inclusão de seus respectivos autores. 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**.

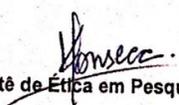
Ressaltamos também que o protocolo fará uso de Biorrepositório, conforme a Resolução do CNS nº441, de 12 de maio de 2011.

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.

Belém, 25 de agosto de 2015

  
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 6600 Ramal: 6754 E-mail: [cephujbb@yahoo.com.br](mailto:cephujbb@yahoo.com.br)