



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO AO ESTUDO
CLÍNICO NO DIABETES

MELISSA DE SÁ OLIVEIRA DOS REIS

**VITAMINA D, QUALIDADE DE VIDA E ALTO RISCO DE
DEPRESSÃO EM INDIVÍDUOS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 E
DOENÇA RENAL DIABÉTICA: um estudo transversal**

BELÉM-PARÁ
2024

MELISSA DE SÁ OLIVEIRA DOS REIS

**VITAMINA D, QUALIDADE DE VIDA E ALTO RISCO DE
DEPRESSÃO EM INDIVÍDUOS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 E
DOENÇA RENAL DIABÉTICA: um estudo transversal**

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

Orientador: Prof. Dr. João Soares Felício.

BELÉM-PARÁ

2024

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)

D722v dos Reis, Melissa de Sá Oliveira.
Vitamina D, qualidade de vida e alto risco de depressão em
indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 e doença renal diabética: :
: um estudo transversal / Melissa de Sá Oliveira dos Reis. — 2024.
XV, 112 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. João Soares Felício
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Atenção e Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2024.

1. Diabetes mellitus tipo 2. 2. Vitamina D. 3. Qualidade de
vida. 4. sintomas depressivos. 5. doença renal diabética. I.
Título.

CDD 616.462

MELISSA DE SÁ OLIVEIRA DOS REIS

**VITAMINA D, QUALIDADE DE VIDA E ALTO RISCO DE DEPRESSÃO EM
INDIVÍDUOS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 E DOENÇA RENAL
DIABÉTICA: um estudo transversal**

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

Belém (PA), 23 de fevereiro de 2024.
Banca examinadora:

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

Prof^ª. Dr^ª. Neyla Arroyo Lara Mourão
Universidade da Amazônia - UNAMA
Membro

Prof^ª. Dr^ª. Karem Mileo Felício
Universidade Federal do Pará - UFPA
Membro

Prof^ª. Dr^ª. Ana Carolina Contente Braga de Souza
Universidade Federal do Pará - UFPA
Membro suplente

AGRADECIMENTOS

Toda minha gratidão à Deus, pois apesar de minhas falhas, sei que Ele não desisti de mim e da minha fé. Por me encher de sabedoria e paciência para não desistir dos desafios impostos nessa vida.

Agradeço aos meus pais Arlindo e Izalena, por sempre estarem ao meu lado torcendo e rezando por mim, por serem tão carinhosos e sempre estarem segurando minha mão. Aos meus irmãos Angelo e Rodrigo que torcem pelas minhas singelas conquistas e nunca deixam de me incentivar.

Agradeço ao meu marido Jorge, que esteve ao meu lado nesse processo, segurando minha mão e meu coração durante minhas crises de ansiedade, obrigada por todo cuidado e amor.

Agradeço às minhas amigas Ariel, Emilly, Isabel e Mayara por todas as palavras de apoio e carinho, e por sempre me lembrarem do quanto sou forte.

Agradeço ao programa de pós-graduação em atenção ao estudo clínico no diabetes por toda assistência prestada ao longo desses anos.

Agradeço ao meu orientador Dr. João Felício pela oportunidade, pela partilha de conhecimento, pelas palavras de apoio e principalmente pela paciência, sei que não foi fácil.

“O que verdadeiramente somos é aquilo que o impossível cria em nós”.
Clarice Lispector

RESUMO

A Depressão Clínica é altamente prevalente em pacientes que vivem com Doença Renal Diabética (DRD) e Diabetes *Mellitus* 2 (DM2) e está relacionada à alta morbidade e mortalidade, além disso a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) é também potencialmente impactada nesses pacientes. A deficiência de Vitamina D (VD) tem sido associada a depressão e pior QVRS em pacientes com DRD. Esse estudo tem como objetivo investigar a associação entre níveis de vitamina D, QVRS e depressão em pacientes com DRD que não estejam recebendo tratamento dialítico. Para tal, este foi um estudo transversal, que incluiu 51 pacientes com DM2 e DRD, não dialíticos e com albuminúria severamente elevada, atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto. Para medir os sintomas depressivos (SD) utilizou-se o Inventário de Depressão de Beck (IDB) e a QVRS foi analisada pelo instrumento EQ-5D-5L. Adicionalmente, a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular foi calculada pelo CKD-EPI *Refit*. **Resultado:** A prevalência de depressão foi de 46,9% e foi associada fortemente aos níveis de qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D. Impactando tanto os domínios quanto os índices de utilidade (Domínio “Dor e mal estar” $0,7 \pm 0,8$ vs $1,1 \pm 0,8$, $p < 0,05$; Índice de utilidade “Estados Unidos” $0,89[0,78-1]$ vs $0,71[0,60-0,84]$, $p < 0,05$). A pior qualidade de vida foi associada inclusive com a severidade da depressão. No que diz respeito a VD, esta impactou diretamente a QVRS, porém não foi encontrada associação direta entre VD e depressão. Os modelos com regressão logística simples mostraram que pacientes com neuropatia periférica (NP) tinham um risco seis vezes maior de apresentar depressão (OR 6,56, $R^2=0,12$, $p < 0,05$). Adicionalmente, a duração do DM2 também foi importante, com cada ano de doença aumentando em 12% o risco de depressão (OR 1,135, $R^2=0,18$, $p < 0,05$). Os dados sugeriram que a depressão tem alta prevalência em pacientes com DM2 e DRD e está fortemente associada com baixos níveis de QVRS. A VD impactou a qualidade de vida, mas não foi diretamente associada a prevalência e severidade de depressão.

Palavras-chave: Doença Renal Diabética; Diabetes *Mellitus* Tipo 2; Vitamina D; Qualidade de Vida Relacionada à Saúde; Sintomas Depressivos.

ABSTRACT

Clinical Depression is highly prevalent in patients living with Diabetic Kidney Disease (DKD) and Diabetes Mellitus 2 (DM2) and is related to high morbidity and mortality, in addition, Health-Related Quality of Life (HRQoL) is also potentially impacted in these patients. Vitamin D (VD) deficiency has been associated with depression and worse HRQoL in patients with DRD. This study aims to investigate the association between vitamin D levels, HRQOL and depression in patients with DRD who are not receiving dialysis treatment. To this end, this was a cross-sectional study, which included 51 patients with DM2 and DRD, not on dialysis and with severely elevated albuminuria, treated at the João de Barros Barreto University Hospital. To measure depressive symptoms (SD), the Beck Depression Inventory (BDI) was used and HRQoL was analyzed using the EQ-5D-5L instrument. Additionally, the Glomerular Filtration Rate estimate was calculated by CKD-EPI Refit. **Result:** The prevalence of depression was 46.9% and was strongly associated with quality of life levels assessed by the EQ-5D. Impacting both domains and utility indices (Domain “Pain and discomfort” 0.7 ± 0.8 vs 1.1 ± 0.8 , $p < 0.05$; Utility index “United States” $0.89 [0.78-1]$ vs $0.71 [0.60-0.84]$, $p < 0.05$). Worse quality of life was even associated with the severity of depression. With regard to DV, it directly impacted HRQoL, but no direct association was found between DV and depression. Models with simple logistic regression showed that patients with peripheral neuropathy (PN) had a six times greater risk of experiencing depression (OR 6.56, $R^2 = 0.12$, $p < 0.05$). Additionally, the duration of DM2 was also important, with each year of illness increasing the risk of depression by 12% (OR 1.135, $R^2 = 0.18$, $p < 0.05$). The data suggested that depression has a high prevalence in patients with T2DM and DRD and is strongly associated with low levels of HRQoL. HV impacted quality of life, but was not directly associated with the prevalence and severity of depression.

Key words: Diabetic Kidney Disease; Type 2 Diabetes Mellitus; Vitamin D; Health-Related Quality of Life; Depressive Symptoms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fotossíntese da vitamina D

47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de diabetes mellitus pela glicose e HbA1c	22
Tabela 2 - Metas de controle glicêmico pela hemoglobina glicada	23
Tabela 3 - Metas de controle glicêmico para a glicemia de jejum	23
Tabela 4 - Metas de controle glicêmico para a glicemia pós-prandial	24
Tabela 05 - Recomendações de metas de glicemia e HbA1c no sangue para crianças e adolescentes	24
Tabela 6 - Estágios da DRD de acordo com a TFG	28
Tabela 7 - Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes do estudo	61
Tabela 8 - Prevalência de depressão de acordo com questionário de BECK-BDI	62
Tabela 9 - Parâmetros clínicos e laboratoriais de acordo com a presença ou ausência de depressão pelo questionário BECK-BDI	62
Tabela 10 - Domínios do EQ-5D-5L de acordo com a ausência ou presença de depressão pelo questionário BECK-BDI	63
Tabela 11 - Índices de utilidade do EQ-5D de acordo com a ausência ou presença de depressão pelo questionário BECK-BDI	63
Tabela 12 - Domínios do EQ-5D-5L de acordo com a intensidade de depressão pelo questionário BECK-BDI	63
Tabela 13 - Índices de utilidade do EQ-5D de acordo com a intensidade de depressão pelo questionário BECK-BDI	64
Tabela 14 - Domínios do EQ-5D-5L de acordo com a classificação da Vitamina D pela IOM	64
Tabela 15 - Índices de utilidade do EQ-5D de acordo com a classificação da Vitamina D pela IOM	65
Tabela 16 - Domínios do EQ-5D-5L de acordo com a classificação da Vitamina D pela <i>Endocrino Society</i>	65
Tabela 17 - Índices de utilidade do EQ-5D de acordo com a classificação da Vitamina D pela <i>Endocrino Society</i>	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios do DSM-V para Episódio Depressivo Maior: Domínios de Sintomas	36
Quadro 2 - Exemplos de alguns instrumentos de avaliação de qualidade de vida	43
Quadro 3 – Cronograma de procedimentos da visita de triagem	59

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

1 α ,25(OH)2D3	1 α ,25-Dihidroxi Vitamina D3
1,25(OH)2D3	1 α ,25-Dihidroxi Vitamina D3
7-DHC	Colesterol 7-Dehidrocolesterol
25(OH)D	25 Hidroxivitamina D
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
BRA	Bloqueadores do Sistema Renina Angiotensina
CDI	Subconjunto de Itens Cognitivos
CES-D	<i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i>
CV	Doença Cardiovascular
DCVs	Doenças Cardiovasculares
DCCT	Estudo de Controle e Complicações do Diabetes
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DOPPS	<i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
DPAC	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
DRD	Doença Renal Diabética
DRT	Doença Renal Terminal
DRC	Doença Renal Crônica
DSM-IV	<i>Statistical Manual Of Mental Disorders</i>
EFDR	Estágio Final de Doença Renal
EQ-5D	<i>Euroqol 5 Dimensions</i>

EQ VAS	Escala Visual Analógica EQ
EUA	Excreção Urinária de Albumina
Fc	Frequência Cardíaca
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmicas
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HD	Hemodiálise
HUJBB	Hospital Universitário João De Barros Barreto
IDB	Inventário para Depressão de Beck
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão
IMC	Índice de Massa Corpórea
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IR	Receptores de Insulina
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
ITB	Índice Tornozelo Braquial
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MAD 3	<i>Mothers Against Decapentaplegic Homolog 3</i>
MEV	Mudanças de Estilo de Vida
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PCR	Proteína C-Reativa

PTH	Paratormônio
QED	Questionário de Efeitos da Doença
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada a Saúde
QV	Qualidade De Vida
SBD	Sociedade Brasileira De Diabetes
SCID	<i>Structured Clinical Interview for Depression</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TD	Transtornos depressivos
TFGe	Taxa Estimadas de Filtração Glomerular
TN	Terapia Nutricional
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
UACR	Relação Albumina/Creatinina Urinária
VD	Vitamina D
VDR	Vitamin D Receptor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	DIABETES <i>MELLITUS</i> (DM)	21
2.2	A DOENÇA RENAL DIABÉTICA (DRD)	25
2.2.1	O Rastreamento da DRD	26
2.2.2	Fatores de Risco para DRD	26
2.2.3	O Dano Renal	27
2.2.4	O Diagnóstico da Doença Renal Diabética	27
2.2.5	O Tratamento da Doença Renal Diabética	30
2.3	A DEPRESSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL DIABÉTICA	31
2.3.1	O(s) mecanismo(s) para a associação entre depressão e desfechos desfavoráveis em pacientes com DRD	33
2.3.2	A prevalência de depressão em pacientes com DRD	34
2.3.3	Métodos para o diagnóstico de Depressão em Pacientes com DRD	35
2.3.3.1	O Inventário de Beck para Depressão	35
2.3.4	A Associação de Depressão com piores desfechos em pacientes com DRD	36
2.3.5	Fatores de Risco Associados à Depressão	37
2.3.6	Potenciais Mecanismos da Associação entre Depressão e Piores Desfechos em pacientes com DRD	38
2.3.6.1	A relação entre depressão e inflamação	39
2.3.6.2	Mecanismos Comportamentais	39
2.3.7	Tratamento da Depressão em Pacientes com DRD	40
2.3.7.1	Tratamento Farmacológico da Depressão em pacientes com DRC	40
2.3.7.2	Tratamento Não Farmacológico da Depressão em pacientes com DRC	41
2.4	QUALIDADE DE VIDA	42
2.4.1	QVRS e Doença Renal Diabética	44
2.5	A VITAMINA D	45
2.6	VITAMINA D E DM	47
2.6.1	A Vitamina D na Doença Renal Diabética	48
2.6.2	A Vitamina D na Depressão em pacientes com DRD	51
2.6.3	A Vitamina D na QVRS em pacientes com DRD	52
3	JUSTIFICATIVA	53
4	OBJETIVOS	54
4.1	Objetivo Geral	54

4.2	Objetivos Específicos	54
5	MÉTODO	55
5.1	Desenho do estudo	55
5.2	População do estudo	55
5.3	Critérios de Elegibilidade	55
5.3.1	Critérios de Inclusão	55
5.3.2	Critérios de Exclusão	56
5.4	Coleta de dados	56
5.5	Análise estatística	60
6	RESULTADOS	61
7	DISCUSSÃO	67
8	CONCLUSÃO	72
9	CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	73
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICE 01 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE	107
	APÊNDICE 02 - VISITA DE TRIAGEM	115
	ANEXO 01 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	124
	ANEXO 02 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK	127
	ANEXO 03 – QUESTIONÁRIO EQ-5D-5L	129

1 INTRODUÇÃO

Pessoas que vivem com Doença Renal Diabética (DRD), apresentam alta prevalência de Transtornos depressivos (TD), resultando em elevado decréscimo na Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (QVRS). Levando ao aumento na morbidade e mortalidade desses pacientes (Hedayati *et al.*, 2006; Watnick *et al.*, 2005; Walters, *et al.*, 2002; Peng, 2007; Jhee *et al.*, 2017). O estudo de Jhee *et al.* (2017), reportou que em pacientes com DRD, e deficiência de vitamina D, a prevalência de depressão foi significativamente maior do que nos pacientes sem essa deficiência. Nesse estudo, a análise de regressão logística multivariada mostrou que a deficiência de vitamina D foi um preditor independente, significativo de depressão.

Adicionalmente, demonstrou-se em um estudo conduzido por Horiba *et al.* (2021), que a depressão em pacientes com DRD está associada a maior risco de progressão para estágios finais de doença renal. Similarmente, Tsai *et al.* (2012) e Peng *et al.* (2013), reportaram que pacientes com DRD e TD, apresentam mais eventos adversos clínicos, incluindo perda acelerada da função renal, hospitalizações frequentes, alta taxa de mortalidade, bem como pobre qualidade de vida. Em pacientes com estágio final de doença renal (EFDR), a depressão é um fator de risco independente para re-hospitalizações (Lopes *et al.*, 2002).

Em pacientes com DRD, menores índices de QVRS têm sido relacionados com maior prevalência de sintomas depressivos (Walter *et al.*, 2002; Kimmel, 2000) e a severidade da DRD pré-diálise tem se associado com aumento desses sintomas (Hedayati *et al.*, 2004). Segundo dados de Strine *et al.* (2009), há uma relação dose-resposta entre a gravidade da depressão e o número médio de dias nos últimos 30 dias, de sofrimento físico, dor, sintomas de ansiedade e limitações de atividade, bem como a prevalência de saúde geral razoável/ruim, insatisfação com a vida, apoio social inadequado e deficiência.

Ainda sobre a piora na qualidade de vida em relação a depressão em pacientes com DRD, um estudo avaliou a percepção da doença através do Questionário de Efeitos da Doença (QED) e o transtorno depressivo pelo Inventário para Depressão de Beck (IDB). Adicionalmente, um subconjunto de itens cognitivos (CDI) do IDB foi utilizado como medida de depressão, em pacientes com severidades diferentes de Doença Renal e demonstrou que para todos os pacientes renais, o nível de depressão foi mais fortemente relacionado à percepção da doença do que com as variáveis da doença física (Sacks; Peterson; Kimmel, 1990). Os autores avaliaram pacientes com doença renal terminal (DRT) tratados com

hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). A percepção da doença correlacionou-se significativamente com a depressão cognitiva para os pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua e hemodiálise. Apenas para pacientes com DPAC, foi obtida uma correlação significativa entre o QED e a gravidade da doença médica (Sacks; Peterson; Kimmel, 1990).

O diabetes *mellitus* (DM) consiste de um conjunto de alterações metabólicas que resulta da secreção insuficiente, e/ou ausente de insulina, assim como por resistência à insulina nos tecidos-alvo como o fígado, tecido adiposo e muscular ou ambas. Fatores genéticos, epigenéticos e ambientais podem resultar em perda progressiva de número e/ou funcionalidade de células Beta de Langhehans, manifestando-se clinicamente pela hiperglicemia persistente que é o distúrbio mais comum dessa doença. Entretanto, há também alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras (*American Diabetic Association* S10-S19, 2023).

Entre as complicações crônicas associadas ao DM, destacam-se as microvasculares como a retinopatia, a neuropatia e a doença renal diabética e as macrovasculares, como infarto do miocárdio, eventos cerebrovasculares e doença vascular periférica (Bailey; Day, 2018). Pacientes de todas as classes clínicas: Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (DM1), Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional apresentam risco de desenvolver complicações crônicas, porém variam em relação ao ritmo de progressão (De Ferranti *et al.*, 2014; Skyler *et al.*, 2017).

Em pacientes com DM1 ou DM2, a existência de DRD aumenta significativamente o risco de doença cardiovascular (Fox, *et al.*, 2012). Classicamente, em pacientes com DM2 a DRD costuma ocorrer após diabetes de longo tempo e associa-se a retinopatia, albuminúria sem hematúria macroscópica com perda gradual e progressiva da TFG_e. No entanto, pode coexistir sem retinopatia em pacientes com DM2 (Tuttle *et al.*, 2014; Afkarian *et al.*, 2016; De Boer *et al.*, 2011).

A DRD ocorre em 20 a 40 % dos pacientes adultos com DM, e é a principal causa de estágio final de doença renal ou insuficiência renal (Tuttle *et al.*, 2014; Afkarian *et al.*, 2016; De Boer *et al.*, 2011). A DRD ocorre geralmente após 10 anos de doença em pacientes com DM1, entretanto pode estar presente no diagnóstico em pacientes com DM2 (Johansen *et al.*, 2021). Raramente surge após 30 anos de doença (Defronzo, 1995; Murussi *et al.*, 2003).

Na ausência de sinais ou sintomas de outras causas de dano renal, a Doença Renal Diabética (DRD) é clinicamente diagnosticada pela elevação da albumina urinária

(albuminúria) e ou pela redução na Taxa estimadas de filtração glomerular (TFGe). O espectro das apresentações clínicas da DRD está ampliando-se, e a manifestação da doença apenas pela reduzida TFGe, sem a presença da albuminúria, tem reconhecidamente em pacientes que vivem com DM1 e DM2 (*American Diabetes Association*, 2023 S191-S202; Afkarian *et al.*, 2016; De Boer *et al.*, 2011; He *et al.*, 2013). A DRD pode evoluir para estágio final de doença renal (EFDR) e é a principal causa de EFDR nos Estados Unidos. Nesse estágio o tratamento é através de diálise ou transplante renal (Johansen *et al.*, 2021).

Geralmente as complicações clínicas e laboratoriais tornam-se prevalentes quando a TFGe cai abaixo de 60 mL/min/1.73 m² (estágio 3 de DRD ou maior) e se tornam mais severas conforme a progressão da doença renal. Complicações clínicas e laboratoriais metabólicas associadas a pacientes com DRD, tais como: Pressão Arterial >130/80 mmHg, sobrecarga de volume, alterações eletrolíticas, acidose metabólica, anemia, doença no metabolismo ósseo com alterações nos níveis de cálcio, fosfatos, paratormônio (PTH) e 25 hidroxivitamina D (25(OH) D) (*American Diabetes Association*, 2023). Níveis séricos baixos de 25 (OH) D3 em pacientes com DRC têm sido associados a um risco maior de mortalidade por todas as causas e progressão mais rápida da doença renal (Drechsler, *et al.*, 2010; 2011; Ravani *et al.*, 2009).

A Depressão é uma desordem psicológica comum em pacientes com doenças crônicas como o diabetes *mellitus*, aproximadamente um terço dos pacientes com DM sofrem desse problema. Ocorre duas vezes mais depressão em pacientes com DM do que na população geral (Takasaki *et al.*, 2016; Khuwaja *et al.*, 2010). Complicações crônicas do diabetes como a Doença Renal Diabética, estão fortemente associadas à depressão (Takasaki *et al.*, 2016). Estas associações profundas sublinham a necessidade de reconhecimento e tratamento da depressão em todos os ambientes de saúde (Strine *et al.*, 2009).

A prevalência de Depressão Clínica em pacientes com DRD é de 20 a 30% e está relacionada à alta morbidade e mortalidade (Hedayati *et al.*, 2006). Essa prevalência é ainda maior que a relatada para pacientes com outras doenças crônicas, como 16% para doença arterial coronariana após infarto agudo do miocárdio (Rosengren *et al.*, 2004). Adicionalmente, a depressão é um fator de risco independente para re-hospitalizações em pacientes com estágio final de doença renal (EFDR) (Lopes *et al.*, 2002).

Entre os mecanismos que explicariam a associação da depressão com piores desfechos em paciente com DRD, dado o estado inflamatório em muitos pacientes com DRD, a relação entre depressão e inflamação merece maior atenção e parece ser bidirecional. É bem

estabelecido que a depressão pode resultar na regulação positiva de mediadores inflamatórios, que podem contribuir para sintomas depressivos (Raison; Capuron; Miller, 2006). Fatores comportamentais como: não adesão ao tratamento, estilo de vida pouco saudável, má nutrição e falta de socialização e apoio, têm sido reportados em pacientes em diálise de manutenção (Koo *et al.*, 2003).

O Padrão ouro para diagnóstico de depressão clínica, deve ser baseado em consulta com especialista em saúde mental, através de uma entrevista cuidadosa e estruturada do paciente para que se faça a devida distinção entre a presença de sintomas depressivos e o diagnóstico de depressão clínica (Finkelstein *et al.*, 2008). Isso porque pacientes em diálise costumam apresentar sintomas depressivos (pessimismo, anedonia, tristeza, queixas de sentimento de desamparo e desesperança). Esses sintomas podem resultar em alterações no sono, na capacidade de concentração, no apetite, no nível de atividade e na libido e contribuir para problemas nas relações conjugais e familiares e redução da atividade ocupacional. A utilização de Questionários autoadministrados são úteis apenas para rastrear pacientes quanto à presença de sintomas depressivos (Finkelstein *et al.*, 2008; Wuerth; Finkelstein Sh; Finkelstein Fo, 2005).

É grau de evidência A da *American Diabetes Association*, (2023) encaminhar pacientes que vivem com diabetes e apresentem depressão, independentemente de haver uma outra complicação associada, para profissionais de saúde mental qualificados profissionais e equipe multiprofissional, ou outros treinados (Elsayed *et al.*, 2022). Entretanto, apesar dessa recomendação, da alta prevalência de depressão, bem como da forte associação com desfechos ruins em pacientes com DRD, apenas uma minoria desses pacientes inicia o tratamento para a depressão (Hedayati *et al.*, 2006; Watnick *et al.*, 2003; Lopes *et al.*, 2004; Cohen *et al.*, 2007).

Lamentavelmente, pacientes com DRC, geralmente são excluídos dos ensaios clínicos que envolvam tratamentos com antidepressivos devido a preocupações com a segurança (Glassman *et al.*, 2002; Alpert *et al.*, 2006). Desse modo, é comum haver subtratamento da depressão e subdosagem de agentes antidepressivos, provavelmente pelas preocupações dos nefrologistas sobre os efeitos adversos dessas medicações nesses pacientes (Cohen *et al.*, 2007). Apesar de desconhecer-se tratamentos para a depressão que poderiam melhorar os desfechos clínicos, está claro que os sintomas depressivos podem ser diminuídos, melhorando assim a qualidade de vida do paciente e da sua família (Wuerth; Finkelstein Sh; Finkelstein Fo, 2005).

Ainda não estão bem esclarecidos os benefícios significativos da vitamina D versus placebo na progressão para diabetes tipo 2 em indivíduos de alto risco. Entretanto, análises *post hoc* e meta-análises sugerem um benefício potencial em populações específicas (Pittas *et al.*, 2019; Barbarawi *et al.*, 2020).

Em pacientes com DRD, baixas concentrações plasmáticas da vitamina são consideradas fator de risco independente para progressão e óbito de pacientes com doença renal crônica (Rajiv, 2009). E a suplementação oral de calcitriol demonstrou redução de 26% no risco de morte e em 20% da necessidade de diálise, apesar de estar também relacionada à hipercalcemia (Shoben *et al.*, 2008).

As hipóteses de possíveis impactos da vitamina D (VD) sobre a QVRS em várias condições, incluindo doenças inflamatórias e doença renal crônica e em populações saudáveis tem sido estudado (Anand *et al.*, 2011; Ohta *et al.*, 2014, Kim *et al.*, 2015).

Em estudos observacionais identificou-se que a deficiência de VD está inversamente associada com QVRS mental e física (Basaran *et al.*, 2007; Motsinger *et al.*, 2012; Anand *et al.*, 2011). Anand *et al.* (2011), encontraram associação entre baixos níveis de 25(OH)D (<15 ng/ml) e pior saúde mental e atividade física auto-reportadas em idosos em tratamento dialítico.

Alcubierre *et al.* (2018) também mostrou associação entre deficiência de VD e Qualidade de Vida (QV) em pacientes com DM2, e referiu que tal achado é consistente aos encontrados em outras condições crônicas.

A suplementação de vitamina D vêm sendo relacionada com benefícios fracos a moderados na QV auto referida em curto prazo em pacientes em hemodiálise, e que vivem com doença reumática, insuficiência cardíaca, dor ou fadiga musculoesquelética difusa, doença falciforme, dor crônica e Doença de Crohn (Hoffmann; Senior; Mager, 2015). Adicionalmente, Lee e Chen (2008) descreveram melhora nos sintomas relacionados à dor em pacientes com neuropatia diabética dolorosa após o tratamento com VD e Alam *et al.* (2017) também demonstraram que a administração de vitamina D em pacientes que vivem com DM2, resultou melhora nos sintomas relacionados ao estresse.

A associação de fatores psicossociais e avaliações de qualidade de vida não são plenamente compreendidas em pacientes com DRD e o entendimento dessas associações bem como porque resultam em alta mortalidade, morbidade poderiam melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento (Kimmel, 2000). A forte correlação de depressão com não adesão ao tratamento sugere a importância de reconhecer a depressão como um fator de risco para

resultados ruins em pacientes que podem não estar aderindo aos conselhos médicos (Dimatteo; Lepper; Croghan, 2000)

Por fim, com base nos dados acima, em pacientes com DRD, tanto os sintomas depressivos como pior QVRS podem também ser consequentes da deficiência de vitamina D e sabe-se que essa deficiência sérica é uma condição tratável, o que talvez, poderia ser um coadjuvante da terapêutica e prevenção dos sintomas depressivos com adicional melhora na QV. Como a relação entre esses 3 fatores não está bem elucidado, esse estudo tem como objetivo investigar a associação entre níveis de vitamina D e QVRS e depressão em pacientes adultos com DRD que não estejam recebendo tratamento dialítico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DIABETES *MELLITUS* (DM)

O diabetes *mellitus* consiste de um conjunto de alterações metabólicas que resulta da secreção insuficiente, e/ou ausente de insulina, assim como por resistência à insulina nos tecidos-alvo como o fígado, tecido adiposo e muscular ou ambas. A hiperglicemia persistente é o distúrbio mais comum no DM. Entretanto, há também alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras (*American Diabetic Association*, 2023; Della Manna, 2007).

O DM é na atualidade um dos mais sérios problemas de saúde. Estima-se que o número de pessoas que vivem com a doença tenha triplicado desde o ano de 2000, saltando de uma estimativa de 151 milhões para 537 milhões em 2021. A tendência é que o número de pessoas com diabetes aumente nas próximas décadas, podendo chegar a 643 milhões em 2030 e 783 milhões até o ano de 2045. Adicionalmente, a maior parte das pessoas que vivem com DM residem em áreas urbanas, com prevalência de 12,1%, enquanto na área rural, esse valor decaiu para 8,3% (*International Diabetes Federation*, 2021).

O Brasil se apresenta em sexto lugar entre os países com maior prevalência de DM, com cerca de 15,7 milhões, e estima-se que para o ano de 2045, esse número aumente para 23,2 milhões. Quanto ao impacto econômico no país, cerca de 42,9 bilhões de dólares foram gastos no Brasil para o manejo do DM e de suas complicações (*International Diabetes Federation*, 2021).

Entre os fatores associados ao aumento da prevalência do DM, estão o rápido processo de urbanização global, a transição epidemiológica e nutricional, mudanças no estilo de vida, com aumento das taxas de sobrepeso e obesidade, aumento do envelhecimento populacional e maior sobrevida de pessoas com DM (Arredondo; Azar; Recamán, 2017).

A classificação do DM baseada na etiologia envolve:

Quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Ainda há duas categorias referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCVs) (*American Diabetic Association*, 2023).

Os critérios para o diagnóstico do Diabetes *Mellitus* encontram-se na tabela 1.

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

Glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8h. *
OU
Glicemia plasmática de 2h ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). O teste deve ser realizado de acordo com a descrição da OMS**, usando uma sobrecarga oral equivalente a 75 g de glicose dissolvida em água. *
OU
HbA1c ≥ 6.5 % (48 mmol/mol). O teste deve ser realizado em um laboratório usando um método certificado pelo NGSP ¹ e padronizado pelo DCCT#. *
OU
Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). *
Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois resultados de testes anormais da mesma amostra ou em duas amostras de teste separadas. *

Fonte: *American Diabetes Association*, S19–S40 2023

¹ National Glycohemoglobin Standardization Program; #DCCT, Estudo de Controle e Complicações do Diabetes;

**OMS, Organização Mundial da Saúde;

* Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois resultados de testes anormais da mesma amostra ou em duas amostras de teste separadas.

O DM2 apresenta uma etiologia complexa e heterogênea, ainda não muito bem estabelecida. Na maioria dos casos, o DM2 acomete adultos a partir da quarta década de vida, porém, tem-se notado aumento significativo da doença em crianças e adolescentes, o que vem despertando bastante preocupação entre os profissionais da saúde (Demir *et al.*, 2021; Bjornstad *et al.*, 2021).

Geralmente o DM2 é uma doença assintomática em fases iniciais. Os sintomas surgem com a piora progressiva da hiperglicemia, tais como: polidipsia, polifagia, poliúria e perda de peso rápida e inexplicável e/ou pela manifestação de alguma complicação da doença (Bailey; Day, 2018).

Entre as complicações crônicas associadas ao DM, destacam-se as microvasculares como a retinopatia, a neuropatia e a doença renal diabética e as macrovasculares, como infarto do miocárdio, eventos cerebrovasculares e doença vascular periférica (Bailey; Day, 2018). Dessa forma, ter um bom controle metabólico desde o momento do diagnóstico é imprescindível, sendo a terapêutica não farmacológica muito importante para reduzir o risco a essas doenças subsequentes (Demir *et al.*, 2021).

As estratégias de tratamento do paciente que vive com DM2 envolvem de Mudanças de Estilo de Vida (MEV), como terapia nutricional (TN), redução do peso corpóreo, inclusão

da prática de atividade física, manejo do consumo de álcool e suspensão do tabagismo associados à terapêutica medicamentosa (*American Diabetes Association*, 2023; Bailey; Day, 2018)

Controlar a hiperglicemia é o parâmetro fundamental para o tratamento do diabetes. Os objetivos e metas de tratamento devem ser individualizados diferindo conforme a idade do paciente, comorbidades, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemias do paciente. Diferentes sociedades médicas estabeleceram recomendações atuais para metas de controle glicêmico, conforme descritos nas tabelas 2,3,4 e 5 abaixo.

Tabela 2 - Metas de controle glicêmico pela hemoglobina glicada.

Sociedade	Adulto	Idoso saudável	Idoso comprometido	Idoso muito comprometido	Criança e adolescente
ADA	< 7,0%	<7,5%	< 8,0%	< 8,5%	< 6,5% – 8,0%
IDF	< 7,0%	7,0% – 7,5%	7,0% - 8,5%	Evitar sintomas de hipo ou hiperglicemia	< 7,5%
AACE	< 6,5%	-	-	-	-
SBD	< 7,0%	≤ 7,5%	< 8,5%	Evitar sintomas de hipo ou hiperglicemia	< 7,5%
ISPAD	-	-	-	-	< 7,5%*

Fonte: adaptado de Felício, 2023.

ADA = *American Diabetes Association*; IDF = *International Diabetes Federation*; ISPAD = *International Society for pediatric and adolescent diabetes*; AACE = *American Association of Clinical Endocrinologists*; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

*O alvo de hemoglobina glicada para crianças deve ser < 7,5% para todas as idades. Entretanto, sempre considerar as condições peculiares a cada paciente.

Tabela 3 - Metas de controle glicêmico para a glicemia de jejum.

Sociedade	Adulto	Idoso saudável	Idoso comprometido	Idoso muito comprometido	Criança e adolescente
ADA	80 - 130	80 – 130	90 – 150	100 – 180	Individualizar
IDF	<115	-	-	-	-
AACE	<110	-	-	-	-
SBD	80 – 130	80 – 130	90 – 150	100 – 180	70 – 130
ISPAD	-	-	-	-	70 – 130

Fonte: adaptado de Felício, 2023.

ADA = *American Diabetes Association*; IDF = *International Diabetes Federation*; ISPAD = *International Society for pediatric and adolescent diabetes*; AACE = *American Association of Clinical Endocrinologists*; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

Tabela 4 - Metas de controle glicêmico para a glicemia pós-prandial

Sociedade	Adultos	Idoso saudável	Idoso comprometido	Idoso muito comprometido	Crianças e adolescentes
ADA	< 180 mg/dL	-	-	-	-
IDF	< 160 mg/dL	-	-	-	90 – 180 mg/dL
AACE	< 140 mg/dL	-	-	-	-
SBD	< 160 mg/dL	< 180 mg/dL	< 180 mg/dL	-	< 180 mg/dL
ISPAD	-	-	-	-	90 – 180 mg/dL

Fonte: Adaptado de Felício, 2023.

ADA = *American Diabetes Association*; IDF = *International Diabetes Federation*; ISPAD = *International Society for pediatric and adolescent diabetes*; AACE = *American Association of Clinical Endocrinologists*; SBD = *Sociedade Brasileira de Diabetes*.

Tabela 05 - Recomendações de metas de glicemia e HbA1c no sangue para crianças e adolescentes.

Metas glicêmicas	NICE	ISPAD	ADA
HbA1c	< 6,5%	< 7%	7%
Pré-refeição	70–126 mg/dL	70–130 mg/dL	90–130 mg/dL
Pós-refeição	90–162 mg/dL	90–180 mg/dL	-
Ao deitar	70–126 mg/dL	80–140 mg/dL	90–150 mg/dL

Fonte: Adaptado de Felício, 2023.

ADA, Associação Americana de Diabetes; BG, glicose no sangue; CGM, monitoramento contínuo da glicose; HbA1c, hemoglobina A1c; ISPAD, Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrica e Adolescente; NICE, Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados; HbA1c = hemoglobina glicada

Meta inferior a 7% pode ser apropriada se alcançável sem hipoglicemia excessiva, comprometimento de qualidade de vida e nem sobrecarga indevida de cuidados (*American Diabetes Association*, 2022).

Apesar das complicações agudas continuarem como importantes causas de mortalidade, as complicações crônicas, principalmente aquelas relacionadas ao acometimento cardiovascular decorrente da aterosclerose, têm assumido importante relevância. Fatores genéticos, epigenéticos e ambientais podem resultar em perda progressiva de número e/ou funcionalidade de células β , manifestando-se clinicamente com hiperglicemia. Uma vez que a hiperglicemia ocorre, pacientes com todas as formas de diabetes têm risco de desenvolver complicações, porém o ritmo de progressão pode variar (De Ferranti *et al.*, 2014; Skyler *et al.*, 2017).

Em todos os tipos de diabetes *mellitus*, a presença de DRD aumenta acentuadamente o risco de evento cardiovascular e custo com a saúde (Fox *et al.*, 2012).

2.2 A DOENÇA RENAL DIABÉTICA (DRD)

A DRD ocorre em 20 a 40 % dos pacientes adultos com DM, e é a principal causa de estágio final de doença renal ou insuficiência renal (Tuttle *et al.*, 2014; Afkarian *et al.*, 2016; De Boer *et al.*, 2011). A DRD ocorre geralmente após 10 anos de doença em pacientes com DM1, entretanto pode estar presente no diagnóstico em pacientes com DM2 (Johansen *et al.*,

2021). Raramente surge após 30 anos de doença (David; Brosh; Ravid-Safran, 1998; Defronzo, 1995; Murussi *et al.*, 2003).

Na ausência de sinais ou sintomas de outras causas de dano renal, a Doença Renal Diabética (DRD) é clinicamente diagnosticada pela elevação da albumina urinária (albuminúria) e ou pela redução na Taxa estimadas de filtração glomerular (TFGe) ou outras manifestações de dano renal. O espectro das apresentações clínicas da DRD está ampliando-se, e a manifestação da doença apenas pela reduzida TFGe, sem a presença da albuminúria, tem reconhecidamente em pacientes que vivem com DM1 e DM2 (*American Diabetes Association*, 2023, S191-S202; Afkarian *et al.*, 2016; De Boer *et al.*, 2011; He *et al.*, 2013).

A DRD pode evoluir para estágio final de doença renal (EFDR) e é a principal causa de EFDR nos Estados Unidos. Nesse estágio o tratamento é através de diálise ou transplante renal (Johansen *et al.*, 2021).

Em pacientes com DM1 ou DM2, a existência de DRD aumenta significativamente o risco de doença cardiovascular (Fox *et al.*, 2012). Classicamente, em pacientes com DM2 a DRD costuma ocorrer após diabetes de longo tempo e associa-se a retinopatia, albuminúria sem hematuria macroscópica com perda gradual e progressiva da TFGe. No entanto, pode coexistir sem retinopatia em pacientes com DM2 (Tuttle *et al.*, 2014; Afkarian *et al.*, 2016; De Boer *et al.*, 2011).

Geralmente as complicações clínicas e laboratoriais tornam-se prevalentes quando a TFGe cai abaixo de 60 mL/min/1.73 m² (estágio 3 de DRD ou maior) e se tornam mais severas conforme a progressão da doença renal. Complicações clínicas e laboratoriais metabólicas são associadas a pacientes com DRD, tais como: Pressão Arterial >130/80 mmHg, sobrecarga de volume, alterações eletrolíticas, acidose metabólica, anemia, doença no metabolismo ósseo com alterações nos níveis de cálcio, fosfatos, PTH e 25(OH) D (*American Diabetes Association*, 2023).

2.2.1 O Rastreamento da DRD

Em pacientes com Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2), o rastreamento de DRD deve ser iniciado logo após o diagnóstico (Lagranha *et al.*, 2007; Tuttle *et al.*, 2014; *American Diabetes Association*, 2023, S191-S202).

De acordo com as recomendações do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) e da *American Diabetes Association*, é necessário manter a avaliação anual. Deve-se utilizar a medida da Excreção Urinária de Albumina (EUA) e a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) para tal monitoramento. No paciente com Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (DM1), o acometimento glomerular, principal foco de lesão na DRD, inicia-se após 5 a 10 anos de doença, tendo maior incidência após 15 anos de duração do diabetes, entretanto, pacientes com DM1 que se encontrem na puberdade ou com persistente descompensação da doença, necessitam ser logo rastreados (Molitch *et al.*, 2015; Delanaye *et al.*, 2016). Em pessoas com doença renal diabética estabelecida, a albumina urinária (por exemplo, proporção spot de albumina/creatinina urinária) e a taxa de filtração glomerular estimada devem ser monitoradas 1–4 vezes por ano, dependendo do estágio da doença (*American Diabetes Association*, 2023).

2.2.2 Fatores de Risco para DRD

O controle glicêmico inadequado é o principal fator de risco para o surgimento de microalbuminúria persistente, macroalbuminúria e insuficiência renal crônica terminal. O tempo de duração do DM também é considerado em sua gênese, apesar de raramente surgir após 30 anos de doença. A hipertensão arterial também tem importância no surgimento da microalbuminúria, sendo fundamental para a progressão da doença renal clínica e a redução no ritmo de filtração glomerular (Defronzo, 1995; Murussi *et al.*, 2003). Adicionalmente, fatores genéticos e ambientais, tabagismo e hipercolesterolemia contribuem para o desenvolvimento da DRD. Dados sobre obesidade são mais contraditórios (Murussi *et al.*, 2003).

No paciente com DM2, o surgimento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) pode não se correlacionar necessariamente com a presença da DRD. Em geral, indivíduos com DM2 já apresentam diagnóstico prévio de HAS em 28% dos casos e a associação de Hipertensão arterial sistêmica (HAS) com DM aumenta, os riscos de eventos cardiovasculares (SBC, 2016). Nos hipertensos que apresentam DM, algumas características são particularmente comuns, como a perda da queda noturna habitual dos níveis pressóricos, aumento da predisposição a albuminúria e hipertensão sistólica isolada, sendo estas consideradas fatores de risco cardiovascular, além de importantes para a escolha adequada da terapia anti-hipertensiva (Mateo-Gavira *et al.*, 2016; SBD, 2016).

2.2.3 O Dano Renal

Histopatologicamente, no início do envolvimento renal, ocorrem espessamento da membrana basal do capilar glomerular, discreto aumento da matriz mesangial e proliferação de células mesangiais. Essas produzem componentes da matriz extracelular em excesso, e posteriormente ocorre a esclerose glomerular. “Os principais componentes da matriz extracelular são fibronectina, laminina, tenascina e colágeno (tipo IV, V e VI)” (Kashtan, 1995, p. 306 *apud* Brownlee; Aiello; Cooper, 2008). A esclerose glomerular ou glomeruloesclerose é caracterizada por esclerose intercapilar difusa, ou esclerose intercapilar nodular da matriz mesangial, conhecida como lesão de Kimmestiel-Wilson (Gross *et al.*, 2005; Brownlee; Aiello; Cooper, 2008).

2.2.4 O Diagnóstico da Doença Renal Diabética

Em geral, o diagnóstico de DRD, é baseado na presença de albuminúria e /ou TFG reduzida. Caracteristicamente, em pacientes que vivem com Diabetes *Mellitus* tipo 1, apresenta-se com retinopatia, albuminúria, sem hematúria, e com gradual progressão da doença renal, após um longo tempo de diabetes. Entretanto, no DM2, pode cursar sem retinopatia e estar presente no diagnóstico. Em DM1 e DM2, a redução da TFG, sem albuminúria tem sido reportada (Molitch *et al.*, 2010; De Boer *et al.*, 2011; Levey *et al.*, 2003).

Para o diagnóstico, utilizam-se parâmetros com base na Taxa de filtração Glomerular (TFG) e da Albuminúria, independente da etiologia (Gross *et al.*, 2005). A triagem para albuminúria pode ser mais facilmente analisada através da relação albumina/creatinina urinária (UACR), em uma coleta isolada de urina (primeira da manhã ou casual) (Tuttle *et al.*, 2014). As Coletas de urina de 24 horas são mais onerosas e acrescentam pouco à previsão ou precisão. Pela maior facilidade e menor custo usualmente, a opção é pela aferição de albuminúria por amostra isolada (Yarnoff *et al.*, 2017). Deve-se realizar a coleta urinária para a análise da albuminúria em 3 amostras, com intervalo de 3 a 6 meses entre essas, e o diagnóstico será estabelecido se pelo menos 2 das 3 estiverem anormais. É considerado normal quando a UACR <30 mg/g de creatinina. A albuminúria ≥ 30 –300 mg/g de creatinina é

considerada moderadamente elevada e se acima de ≥ 300 mg/g de creatinina é caracterizada por albuminúria gravemente elevada (Fox *et al.*, 2012; Groop *et al.*, 2009).

A TFG é o melhor índice para avaliar a função renal, para avaliar doença renal crônica, e “é expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo” (Bastos; Kirstajn, 2011, p. 95 *apud* Silveiro *et al.*, 2011). Equações que utilizem o valor da creatinina sérica e sejam ajustadas para idade, gênero e etnia, têm sido empregadas para estimar a TFG (Silveiro *et al.*, 2011). A estimativa da Taxa de Filtração Glomerular é calculada a partir da creatinina sérica utilizando uma fórmula validada (Delanaye *et al.*, 2011) mais recentemente sugere-se a utilização adicional da cistatina C, do que um dos marcadores isoladamente. Calculadoras de TFGe estão disponíveis *online* em nkdep.nih.gov (Elsayed *et al.*, 2022). Na tabela 6 temos os estágios de DRD de acordo com a TFG.

Tabela 6 – Estágios da DRD de acordo com a TFG.

ESTÁGIOS DA DRD	TFG (mL/min/1,73m ²)
Estágio 1	Normal ou elevada (≥ 90 mL/min/1,73 m ²)
Estágio 2	Leve redução (60 a 89 mL/min/1,73 m ²)
Estágio 3A	Moderada redução (45 a 59 mL/min/1,73 m ²)
Estágio 3B	Redução marcada (30 a 44 mL/min/1,73 m ²)
Estágio 4	Redução grave (15 a 29 mL/min/1,73 m ²)
Estágio 5	Insuficiência renal (< 15 mL/min/1,73 m ²).

Fonte: *American Diabetes Association*, S191–S202, 2023.

Uma TFGe persistentemente < 60 mL/min/1,73 m² em associação a um valor de albumina urinária > 30 mg/g de creatinina é considerada anormal, embora haja debate sobre esses valores para pessoas acima de 70 anos de idade (National Kidney Foundation, 2013).

Atualmente, as calculadoras incluíam um fator de correção para a massa muscular com equação modificada para os afro-americanos; no entanto, a raça é uma construção social e não biológica. Assim, decidiu-se que a equação deveria ser alterada de forma que se aplicasse a todos (Delanaye *et al.*, 2016). Para tal, um comitê foi convocado, resultando na recomendação para implementação imediata da equação de creatinina CKD-EPI reajustada sem a variável raça em todos os laboratórios nos EUA (Elsayed *et al.*, 2022; Delgado *et al.*, 2022). As Calculadoras recomendadas para eTFG sem o uso de um coeficiente racial são indicadas para adultos e crianças. Idealmente, deve-se avaliar as mudanças na função renal ao longo do tempo, em vez de usar uma estimativa isolada da TFG (Elsayed *et al.*, 2022).

CKD-EPI *Equations for Glomerular Filtration Rate* (GFR) - 2021, é agora o padrão recomendado avalia a eTFG baseada na creatinina sérica, cistatina C sérica ou ambas.

Recomendada para o uso em pacientes com função renal estável. Embora a equação combinada de creatinina e cistatina C possa aumentar a precisão, a cistatina C não está disponível em todos os laboratórios e a equação baseada na creatinina é adequada para muitos fins clínicos (“CKD-EPI Equations for Glomerular Filtration Rate (GFR)”, [s.d.]).

A calculadora CKiD U25 de 2021 é preferida para uso em crianças, pois apresenta menos viés em uma faixa etária mais ampla (Pierce *et al.*, 2021). O espectro das apresentações clínicas da DRD está ampliando-se, e a manifestação fenotípica de doença renal não albuminúrica, caracterizada por redução isolada da TFG, tem sido reconhecida (Molitch *et al.*, 2010; De Boer *et al.*, 2011; He *et al.*, 2013; Afkarian *et al.*, 2016).

Com base nos valores da albumina na urina, têm-se a fase A1, normal, com UACR <30 mg/g de creatinina, a fase A2 (moderadamente elevada) cuja albuminúria esteja ≥ 30 –299 mg/g de creatinina, e a fase A3 (gravemente elevada) se acima de ≥ 300 mg/g de creatinina elevada (Fox *et al.*, 2012; Afkarian *et al.*, 2013). A doença clínica ocorre na quarta fase, caracterizado por macroalbuminúria (≥ 300 mg/24h ou ≥ 300 mg/g de creatinina), diminuição da taxa de filtração glomerular e hipertensão arterial; e na fase 5 ou doença renal terminal a proteinúria e a hipertensão arterial estão presentes (National Kidney Foundation, 2013; Coelli *et al.*, 2016).

Em qualquer TFGe, o grau de albuminúria está associado ao risco de doença cardiovascular (DCV), progressão da DRC e mortalidade (Fox *et al.*, 2012). Por isso, a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomenda um estadiamento mais abrangente da DRC, incluindo a albuminúria em todos os estágios da TFGe (National Kidney Foundation, 2013).

De acordo com a *American Diabetes Association* (2024), anteriormente havia um fator de correção para a massa muscular que era incluído numa equação modificada para os afro-americanos, porém é sabido que a raça é uma construção social e não biológica e para retificar essa questão, um comitê foi convocado, e o mesmo implementou uma equação de creatinina da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) excluindo a variável raça em todos os laboratórios dos EUA. A equação CKD-EPI Refit é a fórmula eTFG agora recomendada para todos (Miller *et al.*, 2022).

2.2.5 O Tratamento da Doença Renal Diabética

Os objetivos do tratamento da DRD incluem reduzir a EUA, tendo como alvo a obtenção de valores normais de albumina (normoalbuminúria). Evitar o aumento progressivo da albuminúria, 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 condições mais graves, como a insuficiência renal e morte (Molitch *et al.*, 2015).

Os níveis de TFGe são essenciais para modificações nas dosagens dos medicamentos ou restrições de uso (Coresh *et al.*, 2014). Bem como, grau de albuminúria deve influenciar a escolha de medicamentos anti-hipertensivos ou medicamentos para redução da glicose em pacientes com DRD (Vassalotti *et al.*, 2016).

É reconhecida a eficácia do uso de Medicamentos inibidores da enzima de conversão (IECA) e bloqueadores do sistema renina angiotensina (BRA), em reduzir a progressão da doença renal e deve ser utilizada a dose máxima tolerada pelo paciente. Adicionalmente, têm-se demonstrado benefícios na mortalidade e diminuição da progressão da DRD em pessoas com diabetes cuja TFGe esteja $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (Qiao *et al.*, 2020). Além disso, desde que não haja hipercalcemia, mesmo que ocorram aumentos de 30% do basal na creatinina sérica, o bloqueio do BRA deve ser continuado (Collard *et al.*, 2018; Ohkuma *et al.*, 2019).

Com o objetivo de reduzir a mortalidade e diminuir a progressão de doença cardiovascular (CV), os níveis de PA em pacientes com DM devem ser $<130/80 \text{ mmHg}$. Entretanto, em pacientes com albuminúria, que têm maior risco de progressão de DCV e DRD, deve-se considerar metas até mais baixas de PA. Em pacientes idosos, cuidado adicional, na intenção de metas mais baixas, evitando-se pressão diastólica $<70 \text{ mmHg}$ e especialmente $<60 \text{ mmHg}$ (National Kidney Foundation, 2013).

O controle intensivo, com metas glicêmicas próximas da normalidade, tem demonstrado atrasar o início e progressão da albuminúria e reduzir a TFG em pacientes com DM1 e DM2 (Ducat; Philipson; Anderson, 2014; Hood *et al.*, 2014). O efeito da diminuição da glicose na DRD tem ajudado a definir alvos de HbA1c. As recomendações incluem valores de glicemia que parecem correlacionar-se com a realização de uma HbA1c $<7\%$ (American Diabetes Association, 2001, 2017, p. S90). Medidas ambientais para controle da albuminúria como a restrição moderada de proteínas: $0,8 \text{ g/kg/dia}$ em casos de progressão da DRD e redução da TFG; e o controle da dislipidemia, são importantes (Molitch *et al.*, 2015).

Takasaki *et al.* (2016) demonstraram que a severidade da depressão em pacientes com diabetes *mellitus* poderia estar relacionada com a progressão da DRD. Adicionalmente,

observou que a albuminúria poderia ser mais fortemente associada com a depressão do que com Taxa de filtração Glomerular. Em outra pesquisa, os autores observaram que os sintomas depressivos em pacientes com DRD são preditores independentes de eventos adversos clínicos incluindo uma aceleração com piora da Taxa de Filtração Glomerular, início de terapia dialítica, morte ou hospitalização. Para esses pesquisadores a depressão deve ser avaliada precocemente e tratada em pacientes com DRD (Tsai *et al.*, 2012).

Algumas medicações antidiabéticas (AD) têm sido associadas a melhores desfechos renais, entre essas destacam-se os inibidores do SGLT2 e os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (ARs do GLP-1) (Cherney *et al.*, 2014; Heerspink *et al.*, 2017; Neal *et al.*, 2017; Zelniker; Braunwald, 2018).

Vários estudos clínicos têm avaliado os efeitos cardiovasculares e renais de AD em pacientes com DM2, destes, o nosso grupo de pesquisa participou dos estudos Canagliflozina *Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS), o *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER), o estudo semaglutida em indivíduos com diabetes tipo 2 (SUSTAIN-6), e o Canagliflozina e eventos renais no diabetes com avaliação clínica estabelecida de nefropatia (CREDENCE). Em pacientes que vivem com DM2 e DRD, a escolha do antidiabético depende da comorbidade e do estágio da DRD. Os inibidores do SGLT2 podem ser mais úteis para indivíduos com alto risco de progressão da DRD e recomenda-se o uso dessas medicações em indivíduos com $\text{TFGe} \geq 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e $\text{UACR} \geq 200 \text{ mg/g}$ de creatinina para reduzir a progressão da DRD e eventos cardiovasculares. As recomendações anteriores que sugeriam um nível de $\text{TFGe} > 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e também, os ARs de GLP-1 podem ser usados com baixa TFGe para proteção cardiovascular, mas podem exigir ajuste de dose (Romera *et al.*, 2019; Marso *et al.*, 2016).

2.3 A DEPRESSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL DIABÉTICA

A prevalência de Depressão Clínica em pacientes com DRD é 20 a 30% e está relacionada a alta morbidade e mortalidade (Hedayati *et al.*, 2006). Essa prevalência é ainda maior que a relatada para pacientes com outras doenças crônicas, como 16% para doença arterial coronariana após infarto agudo do miocárdio (Rosengren *et al.*, 2004). Adicionalmente, a depressão seria um fator de risco independente para re-hospitalizações em pacientes com estágio final de doença renal (EFDR) (Lopes *et al.*, 2002).

Em uma pesquisa prospectiva e observacional ao longo de 10 anos, de Yu *et al.* (2014), avaliaram que sintomas depressivos maiores estão associados a maior risco de estágio final de doença renal em pacientes com diabetes. Entretanto, sintomas menores de depressão não apresentavam tal associação.

Em dados do Estudo de Resultados de Diálise e Padrões de Prática (do inglês - *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS)), fatores como idade mais jovem, raça branca, sexo feminino e maior duração de terapia dialítica de manutenção, foram associados a uma maior prevalência de depressão (Lopes *et al.*, 2002).

Estudos correlacionam a depressão ao aumento de comorbidades e da gravidade da doença em pacientes com DRD pré-diálise e doença renal terminal (Lopes *et al.*, 2002; Hedayati *et al.*, 2006; Hedayati *et al.*, 2008).

Assim como na população geral, a depressão também tem sido associada a problemas e interrupções nas interações e relacionamentos sociais. Isto pode resultar numa erosão do apoio prestado pelo cônjuge e pela família, pelo trabalho ou por organizações comunitárias e religiosas. Razões para a ruptura das redes de apoio social aos pacientes com DRT e o isolamento e afastamento das atividades sociais são complexos e podem estar relacionados, em parte, às diversas comorbidades dos pacientes, ao tempo necessário para o próprio tratamento de diálise, à fadiga pós-diálise, ao comprometimento cognitivo e assim por diante (Cohen *et al.*, 2007; Finkelstein *et al.*, 2008).

Utilizando o questionário de Beck, Tsai *et al.* (2012) concluiu que sintomas depressivos em pacientes DRD são preditores independentes de vários desfechos clínicos, incluindo, diminuição mais rápida da TFG, início da terapia de diálise, morte ou hospitalização. Desse modo, sugere que a depressão deve ser avaliada precocemente e tratada em pacientes com DRC. Escalas como auto-relato de depressão do inventário de Beck, são muito úteis como ferramentas de triagem, são de administração rápida e fácil para identificar pacientes com alto risco de depressão. Isso se torna especialmente pertinente dadas as crescentes demandas clínicas por nefrologistas para diagnosticar e tratar comorbidades médicas (Hedayati *et al.*, 2006). Embora essas ferramentas não possam ser usadas para o diagnóstico de transtorno depressivo em pacientes em hemodiálise (Watnick *et al.*, 2005; Hedayati *et al.*, 2006).

Com base na alta prevalência de depressão e sua associação com desfechos desfavoráveis, Hedayati *et al.*, (2006), recomenda que os pacientes com doença renal terminal sejam triados no início da terapia de diálise, dentro de 3 a 6 meses após o início da terapia, e

depois anualmente. Os pacientes que obtiverem pontuações altas nos questionários de triagem de depressão devem então ser submetidos a uma entrevista clínica estruturada para confirmar a presença de um transtorno depressivo maior, antes que as opções de tratamento sejam consideradas.

2.3.1 O (s) mecanismo (s) para a associação entre depressão e desfechos desfavoráveis em pacientes com DRD

Questiona-se se a depressão em si tem um papel direto no desenvolvimento da morbidade e mortalidade em pacientes com DRC ou se os sintomas depressivos são apenas uma condição substituta para o aumento da comorbidade e da gravidade da doença. Motivos biológicos e comportamentais específicos foram propostos em estudos com outras doenças crônicas como doença cardiovascular isquêmica (Kimmel, 2002; Raison; Capuron; Miller, 2006; McCaffery *et al.*, 2006).

Tem sido estabelecido que a depressão pode resultar na regulação positiva de marcadores inflamatórios que contribuiriam para sintomas depressivos (Miller; Maletic; Raison, 2009). Então, a condição inflamatória, ativada em muitos pacientes com DRC, a relação entre depressão e inflamação merece maior atenção. A relação entre os níveis alterados de serotonina observados em pacientes deprimidos e o aumento da agregação plaquetária e vasoconstrição, que pode levar a eventos coronarianos, deve ser notada. Há relatos que sugerem que a depressão está associada a alterações na função plaquetária, e os Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) podem ter atividades antiplaquetárias (Butler; Leonard, 1988; Serebruany *et al.*, 2003a; Serebruany *et al.*, 2003b; Serebruany *et al.*, 2005).

Em pacientes em diálise de manutenção, talvez os mecanismos mais convincentes associados a depressão, sejam fatores comportamentais, como não adesão, estilo de vida pouco saudável, má nutrição e falta de socialização e apoio (Kimmel *et al.*, 1998).

Pacientes com depressão e doença renal terminal associam-se à não adesão ao tratamento clínico, bem como, não adesão à dieta e consequente ganho de peso. Diminuição da conformidade comportamental está associada, por sua vez, à diminuição da sobrevivência (Kimmel *et al.*, 1995; Everett *et al.*, 1995).

A forte correlação de depressão com não adesão sugere a importância de reconhecer a depressão como um risco fator para resultados ruins em pacientes que podem não estar aderindo aos conselhos médicos (DiMatteo; Lepper; Croghan, 2000).

2.3.2 A prevalência de depressão em pacientes com DRD

Pacientes com DRD podem apresentar queixas como, diminuição de energia, falta de apetite e distúrbios do sono em questionários autorrelatados de depressão, que podem não ser confirmados como um episódio de um transtorno depressivo em uma consulta com especialista com base no Manual Estatístico de desordens Mentais – IV (do inglês - *Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*) (Kimmel; Weihs; Peterson, 1993; Hedayati *et al.*, 2006). Os sintomas acima, podem, portanto, induzir erroneamente ao diagnóstico de transtorno depressivo em pacientes com DRD (Hedayati *et al.*, 2004). Portanto, inicialmente deve-se fazer a distinção entre sintomas depressivos para que se possa analisar a prevalência. Uma avaliação utilizando a pontuação de questionário de depressão, autoadministrado pelo paciente, como o Inventário de Depressão de Beck (IDB) e um diagnóstico clínico de transtorno depressivo maior definido por um especialista, usando critérios padrão do DSM-IV, deve ser utilizada (American Psychiatric Association, 1994; Snow; Lascher; Mottur-Pilson, 2000; Hedayati *et al.*, 2006). Adicionalmente, o uso de diferentes questionários de autorrelato em alguns estudos pode ter contribuído para as estimativas variadas (de 15% a 60%) da prevalência de depressão em pacientes com doença renal terminal (Kimmel *et al.*, 2000; Hedayati *et al.*, 2005; Hedayati *et al.*, 2006). Sintomas depressivos elevados e transtornos depressivos afetam uma em cada quatro pessoas com diabetes tipo 1 ou tipo 2 (Anderson *et al.*, 2001). Assim, a triagem de rotina para sintomas depressivos é indicada nessa população de alto risco, incluindo pessoas com diabetes tipo 1 ou tipo 2, diabetes *mellitus* gestacional e diabetes pós-parto. Independente do tipo de diabetes, as mulheres têm taxas significativamente mais altas de depressão do que os homens (Clouse *et al.*, 2003).

Sintomas depressivos também podem ser uma manifestação de redução da qualidade de vida secundária à carga da doença e mudanças resultantes na alocação de recursos que afetam a pessoa e sua família. Quando sintomas depressivos são identificados, é importante conhecer na avaliação, a origem, tanto específicas para diabetes quanto devido a outras circunstâncias da vida (Cannon *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020).

É grau de evidência A da *American Diabetes Association*, encaminhar pacientes que vivem com diabetes e apresentem depressão, independente de haver uma outra complicação associada, para profissionais de saúde mental profissionais qualificados e equipe multiprofissional ou outros treinados (Elsayed *et al.*, 2022).

2.3.3 Métodos para o diagnóstico de Depressão em Pacientes com DRD

Existem diferentes questionários que podem ser utilizados para o diagnóstico de transtorno depressivo em pessoas com DRD. O questionário de Beck, é um modelo autoadministrado e as pontuações médias desse, em grandes coortes de pacientes com doença renal terminal foram em média cerca de 12 em vários estudos. Pontuações ainda mais altas foram observadas em pacientes no início do tratamento dialítico como ferramenta de triagem para identificação de sintomas depressivos em pacientes em diálise dialítica de manutenção (Walters *et al.*, 2002; Watnick *et al.*, 2005; Hedayati *et al.*, 2006).

Outros estudos que utilizaram diferentes questionários, como o Questionário de Saúde do Paciente (do inglês - *Patient Health Questionnaire*) e a Escala de depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (do inglês - *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D)), reportaram um grande número de sintomas depressivos por pacientes com DRD (Lopes *et al.*, 2004; Watnick *et al.*, 2005).

Por outro lado, dois estudos utilizaram o Provedor de cuidados de saúde – a Entrevista clínica estruturada administrada para depressão. A (do inglês - *Structured Clinical Interview for Depression* (SCID)) é uma entrevista estruturada que foi validada em relação ao DSM-IV para estabelecer um diagnóstico psiquiátrico de transtorno depressivo (Skre *et al.*, 1991; First *et al.*, 1996). A prevalência pontual de transtorno depressivo em pacientes com Doença renal terminal foi de 26% em ambos os estudos, com prevalências específicas de transtorno depressivo maior de 17,3% e 19%, respectivamente. Os demais apresentavam distímia ou depressão leve com base no SCID (Lopes *et al.*, 2004; Watnick *et al.*, 2005).

2.3.3.1 O Inventário de Beck para Depressão

Observa-se que a pontuação de corte para o diagnóstico de depressão é mais alta nas ferramentas de triagem que propõem a autoadministração em pacientes com doença renal

terminal, com base em estudos anteriores que validaram essas ferramentas de triagem em amostras de DRT (Craven; Rodin; Littlefield, 1989; Lopes *et al.*, 2004; Watnick *et al.*, 2005)

Para o Inventário de Beck, pontuações de corte superiores a 14 e até 16 foram sugeridas como valores de corte para triagem apropriados em pacientes com DM2 e DRD, quando o SCID é usado como comparador baseado no DSM-IV (Penninx *et al.*, 1998; Watnick *et al.*, 2005; Hedayati *et al.*, 2006). Adicionalmente, a pontuação de corte de 10 ou superior é validada na população geral sem doença renal terminal (Beck *et al.*, 1961).

Estudos que avaliam o uso de tais ferramentas de rastreio de depressão em pacientes pré-diálise com DRC são raros (Hedayati *et al.*, 2009), entretanto os autores relataram que o melhor escore de corte do IDB para depressão em pacientes pré-diálise com DRC em estágios 2 a 5 era ≥ 10 , semelhante a população geral. Uma provável explicação para pontuações de corte mais altas do IDB validadas em pacientes em diálise pode ser a maior frequência de sintomas somáticos avaliados por meio desta ferramenta, como sono distúrbio, falta de apetite e baixo nível de energia, que podem não se manifestar em estágios anteriores de DRD pré-diálise (Hedayati *et al.*, 2006, Cohen *et al.*, 2007).

Da mesma forma que o IDB, a pontuação limite de corte da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) para depressão é de 18 ou mais nos dados relatados por Hedayati *et al.* (2006), sendo superior à pontuação de corte observada para a população em geral. No quadro 1 temos os critérios do DSM-V o qual caracteriza os domínios de sintomas para episódio depressivo maior (American Psychiatric Association. DSM-5, 2014).

Quadro 1 – Critérios do DSM-V para Episódio Depressivo Maior: Domínios de Sintomas

1. Humor deprimido na maior parte do dia.
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia.
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta, ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias.
4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias.
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias.
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias.
9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Fonte: Adaptado de AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5, 2014.

2.3.4 A Associação de Depressão com piores desfechos em pacientes com DRD

A interpretação dos estudos que avaliam depressão tem sido complicada pela falta de critérios padronizados para o diagnóstico de depressão em pacientes com DRD (Cukor *et al.*, 2006). Estabelecer uma associação de depressão com os resultados têm sido ainda mais complicados pela proximidade da avaliação da depressão ao momento da medição do resultado, e pela persistência ou mudança nos sintomas depressivos ao longo do tempo. A maioria dos estudos ressalta a importância dessa associação (Ziarnik *et al.*, 1977; Wai *et al.*, 1981; Burton *et al.*, 1986; Shulman; Price; Spinelli, 1989; Peterson *et al.*, 1991; Soucie; McClellan, 1996; Kimmel *et al.*, 1998; Kimmel *et al.*, 2000; Troidle *et al.*, 2003; Hedayati *et al.*, 2005; Boulware *et al.*, 2006; Drayer *et al.*, 2006)

Em pacientes com DRD, estudo conduzido por Horiba *et al.* (2021), demonstrou que a depressão está associada a maior risco de progressão para estágios finais de doença renal. Similarmente, Tsai *et al.* (2012) e Peng *et al.* (2013), reportaram que pacientes com DRD e TD, apresentam mais eventos adversos clínicos, incluindo perda acelerada da função renal, hospitalizações frequentes, alta taxa de mortalidade, bem como pobre qualidade de vida. Em pacientes com estágio final de doença renal (EFDR), a depressão é um fator de risco independente para re-hospitalizações (Lopes *et al.*, 2002).

Estudos em pacientes em terapia dialítica têm demonstrado que a análise dos sintomas depressivos deve ser ao longo do tempo, como demonstrado no estudo de coorte prospectivo de 295 pacientes em hemodiálise (HD) de manutenção. Nesse estudo, os níveis basais de sintomas depressivos avaliados pelo IDB não foram um preditor significativo de mortalidade. Entretanto, isto ocorreu quando analisados ao longo do tempo (Soucie; McClellan, 1996; Peterson *et al.*, 2000). Troidle *et al.* (2003) relataram uma maior taxa de morte dentro de 90 dias de início da terapia de diálise para pacientes deprimidos versus não deprimidos. Em outra pesquisa, pacientes em diálise peritoneal que apresentavam maior intensidade de sintomas depressivos iniciais tiveram uma taxa de peritonite 2 vezes maior, ao longo do tempo (Lopes *et al.*, 2004).

2.3.5 Fatores de Risco Associados à Depressão

Fatores como: idade mais jovem, raça branca, sexo feminino e maior duração da terapia dialítica, foram associados a uma maior prevalência de depressão diagnosticada por

médico em dados do Estudo de Padrões Práticos e Resultados de Diálise (do inglês - *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS)) (Lopes *et al.*, 2002).

Adicionalmente, comorbidades como: diabetes *mellitus*, doença coronariana, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, doença pulmonar e hipoalbuminemia, têm sido relacionadas com mais sintomas depressivos em pacientes com doença renal terminal (Lopes *et al.*, 2002; Hedayati *et al.*, 2005; Watnick *et al.*, 2003; Hedayati *et al.*, 2006). Entretanto, outra pesquisa descreveu que a associação entre comorbidade e sintomas depressivos é semelhante àquela observada na população médica em geral (Moussavi *et al.*, 2007).

A gravidade da DRD pré-diálise também tem sido associada ao aumento dos sintomas depressivos (Hedayati *et al.*, 2004).

A correlação do aumento da comorbidade e da gravidade da doença com a depressão é relatada em pacientes com DRD em diferentes estágios e nos pacientes com doença renal terminal (Lopes *et al.*, 2002; Troidle *et al.*, 2003; Hedayati *et al.*, 2006; Hedayati *et al.*, 2008).

Importantemente, a menor qualidade de vida autoavaliada tem sido correlacionada com a presença de sintomas de depressão (Kimmel, 2000; Walters *et al.*, 2002; Watnick *et al.*, 2003; Dogan *et al.*, 2005; Hedayati *et al.*, 2006; Drayer *et al.*, 2006; Turk *et al.*, 2006; Peng *et al.*, 2007).

A depressão também tem sido associada a ruptura das redes de apoio social aos pacientes com DRT e ao isolamento e afastamento das atividades sociais (Steele; Finkelstein Sh; Finkelstein Fo, 1976; Steidl *et al.*, 1980; Daneker *et al.*, 2001; Patel; Peterson; Kimmel, 2005; Cohen *et al.*, 2007).

2.3.6 Potenciais Mecanismos da Associação entre Depressão e Piores Desfechos em pacientes com DRD

Uma questão fundamental é se a depressão em si tem um papel direto no desencadeamento da morbidade e mortalidade em pacientes com DRD ou se os sintomas depressivos são apenas um marcador de risco para o aumento da comorbidade e da gravidade da doença. Fatores biológicos e comportamentais específicos foram propostos. Na doença cardiovascular isquêmica, fatores como influências genéticas comuns na depressão são observadas em estudos com gêmeos (McCaffery *et al.*, 2006; Scherrer *et al.*, 2003), tônus autonômico alterado, como menor variabilidade da frequência cardíaca (Carney *et al.*, 2001; Krittayaphong *et al.*, 1997), atividade aumentada do eixo hipotálamo-hipófise, como aumento

da excreção de cortisol e norepinefrina (Otte *et al.*, 2004; Otte *et al.*, 2005) e alterações na inflamação e no estado imunológico (Kimmel; Weihs; Peterson, 1993; Empana *et al.*, 2005).

Há relatos que sugerem que a depressão está associada a alterações na função plaquetária, e os ISRS podem ter atividades antiplaquetárias (Serebruany *et al.*, 2003a). A relação entre os níveis alterados de serotonina observados em pacientes deprimidos e o aumento da agregação plaquetária e vasoconstrição, que poderia levar a eventos coronarianos, são extremamente relevantes (Butler; Leonard, 1988; Serebruany *et al.*, 2003a; Serebruany *et al.*, 2003b; Serebruany *et al.*, 2005). O tratamento de pacientes deprimidos após síndrome coronariana aguda com sertralina foi associada a reduções na ativação plaquetária e uma tendência para melhores resultados cardiovasculares (Glassman *et al.*, 2002; Serebruany *et al.*, 2003a; Serebruany *et al.*, 2003b; Serebruany *et al.*, 2005). Sintomas depressivos também foram associados a níveis mais baixos de albumina sérica (Friend *et al.*, 1997).

2.3.6.1 A relação entre depressão e inflamação

Dado o estado inflamatório em muitos pacientes com DRD, a relação entre depressão e inflamação merece maior atenção e parece ser bidirecional. É bem estabelecido que a depressão pode resultar na regulação positiva de mediadores inflamatórios, que podem contribuir para sintomas depressivos. Entre pacientes que receberam tratamento com interferon alfa (que pode resultar na diminuição da concentração cerebral de serotonina e dopamina), 50% desses desenvolveram depressão clínica, e essa depressão pôde ser melhorada pela terapia com paroxetina (Musselman *et al.*, 2001; Capuron; Miller, 2004; Raison; Capuron; Miller, 2006; Miller; Maletic; Raison, 2009).

O tratamento da ativação de citocinas associada a condições inflamatórias isoladamente, sem antidepressivos, pode resultar na melhora dos sintomas depressivos. Por exemplo, em 618 pacientes tratados com etanercept, para artrite psoriática, houve melhora acentuada nos sintomas depressivos, independente da melhora nos problemas associados à pele ou articulações (Tyring *et al.*, 2006).

2.3.6.2 Mecanismos Comportamentais

Fatores comportamentais como: não adesão ao tratamento, estilo de vida pouco saudável, má nutrição e falta de socialização e apoio, têm sido reportados em pacientes em diálise de manutenção (Friend *et al.*, 1997; Kimmel *et al.*, 1998; Ziegelstein *et al.*, 2000; Barefoot *et al.*, 2003; Koo *et al.*, 2003; Bonnet *et al.*, 2005).

Foi significativa a relação entre sintomas depressivos e abstinência da terapia dialítica observada no DOPPS (Lopes *et al.*, 2004). Os sintomas depressivos, associados à não adesão ao tratamento médico em pacientes com doença renal terminal, também foram relacionados com não adesão à dieta e ganho de peso interdialítico (Brownbridge; Fielding, 1994; Kimmel *et al.*, 1995; Everett *et al.*, 1995; Safdar *et al.*, 1995; Sensky; Leger; Gilmour, 1996; Kimmel *et al.*, 1998). A forte correlação de depressão com não adesão sugere a importância de reconhecer a depressão como um fator de risco para resultados ruins em pacientes que podem não estar aderindo aos conselhos médicos (DiMatteo; Lepper; Croghan, 2000).

2.3.7 Tratamento da Depressão em Pacientes com DRD

Apesar da alta prevalência de depressão, bem como a associação com desfechos ruins em pacientes com DRD, apenas uma minoria desses iniciam o tratamento para a depressão (Hedayati *et al.*, 2006; Watnick *et al.*, 2003; Lopes *et al.*, 2004; Cohen *et al.*, 2007). Como evidenciado no estudo de Hedayati *et al.* (2006), entre pacientes cujas pontuações no IDB foram de 15 ou mais, apenas 16% estavam recebendo tratamento com antidepressivos (Watnick *et al.*, 2003). Entre os que foram diagnosticados com depressão através de uma entrevista validada pelo DSM-IV, menos da metade dos pacientes deprimidos com doença renal terminal estavam sendo tratados com antidepressivos e cerca de metade daqueles em tratamento medicamentoso estavam recebendo doses subterapêuticas (Hedayati *et al.*, 2006).

Pouca pesquisa tem sido realizada sobre a segurança no uso de medicações antidepressivas em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). Lamentavelmente, pacientes com DRC, geralmente são excluídos dos ensaios clínicos que envolvam tratamentos com antidepressivos devido a preocupações com a segurança (Glassman *et al.*, 2002; Alpert *et al.*, 2006). Desse modo, é comum haver subtratamento da depressão e subdosagem de agentes antidepressivos, provavelmente pelas preocupações dos nefrologistas sobre os efeitos adversos dessas medicações nesses pacientes (Cohen *et al.*, 2007).

2.3.7.1 Tratamento Farmacológico da Depressão em pacientes com DRC

Terapia medicamentosa antidepressiva, por razões de segurança e eficácia, não são claramente estabelecidas em pacientes com DRC, e isso representa um desafio para os nefrologistas (Hedayati *et al.*, 2006).

Existem dados científicos limitados que mostram que o tratamento do transtorno depressivo maior seja eficaz e/ou que tal tratamento altere os desfechos clínicos em pacientes com DRC (Kennedy; Craven; Rodin, 1989; Kimmel; Weihs; Peterson, 1993; Levy *et al.*, 1996; Blumenfield *et al.*, 1997; Finkelstein Fo; Finkelstein Sh, 2000; Wuerth *et al.*, 2001; Wuerth; Finkelstein Sh; Finkelstein Fo, 2005; Hedayati *et al.*, 2006). Poucos estudos examinaram esta questão e estão repletos de restrições, incluindo tamanho insuficiente da amostra e falta de controle com grupos placebo (Kennedy; Craven; Rodin, 1989; Levy *et al.*, 1996; Wuerth *et al.*, 2001; Koo *et al.*, 2005; Turk *et al.*, 2006).

Em geral, as medicações antidepressivas são ligadas às proteínas, têm metabolismo hepático, e não são removidas significativamente por diálise. Adicionalmente, a atividade relativa e o modo de excreção dos metabólitos dessas drogas em pacientes com doença renal geralmente é incerta e os doentes poderiam apresentar complicações pelo uso desses medicamentos, caso ocorresse eventos adversos (Micromedex Healthcare Series, 2008).

Em pacientes com DRC moderada a avançada, as preocupações sobre a segurança do uso de medicamentos antidepressivos incluem risco aumentado de interações medicamentosas para monoamina inibidores da oxidase, tricíclicos e ISRSs, bem como efeitos anticolinérgicos e prolongamento do intervalo QT corrigido para agentes tricíclicos (Cohen *et al.*, 2004; Cohen; Perkins; Kimmel, 2007; *Micromedex Healthcare Series*, 2008). Também foi descrito o acúmulo de metabólitos tóxicos com diminuição depuração renal para nefazodona, venlafaxina e bupropiona (Cohen *et al.*, 2004). A disfunção sexual, depressão do sistema nervoso central e aumento do risco de sangramento, foram associados ao uso do ISRSs, o que se torna particularmente problemático em pacientes com DRC avançada. Finalmente, o aumento da atividade serotoninérgica no trato gastrointestinal, pode causar náusea (Dalton *et al.*, 2003; Yuan; Tsoi; Hunt, 2006; Wessinger *et al.*, 2006; Serebruarny, 2006; Cohen *et al.*, 2007).

2.3.7.2 Tratamento Não Farmacológico da Depressão em pacientes com DRC

As estratégias de tratamentos não farmacológicos da depressão em pacientes com doença renal crônica são similares aos utilizados na população em geral. Estudos em pacientes com doença renal terminal que examinaram o uso da psicoterapia, terapia de exercícios, terapia cognitivo-comportamental entre outras estratégias, encontraram alguns sucessos. Foram inseridos como tratamentos não farmacológicos da depressão as seguintes estratégias: psicoeducação, aconselhamento, incluindo terapia cognitivo-comportamental, programas de exercícios, modificações do regime de tratamento dialítico, e tratando a ansiedade (Friend *et al.*, 1986; Kouidi *et al.*, 1997; Van Vilsteren; Greef; Huisman, 2004; Koo *et al.*, 2005; Cukor, 2007).

A combinação do tratamento farmacológico e não farmacológico da depressão devem ser incentivados. As associações de medicação e psicoterapia têm sido mais eficazes do que qualquer tratamento isolado em pacientes com doença crônica grave e transtornos depressivos (Keller *et al.*, 2000).

2.4 QUALIDADE DE VIDA

A temática relacionada à qualidade de vida (QV) tem sido pesquisada em todos os ambientes de saúde (Zanei, 2006). Qualidade de vida, apesar da subjetividade, tem sido descrita por Karimi e Brazier, (2016), como “quão boa ou má uma pessoa sente que sua vida é”. De outro modo, quando se refere a como as pessoas se sentem em relação à saúde, quer física e/ou mental, conceitua-se como Qualidade de Vida Relacionada à saúde (QVRS) (Abolfotouh, 2011).

Pelo grande interesse, diferentes instrumentos foram desenvolvidos para medir a qualidade de vida em diversos perfis de pacientes: instrumentos genéricos para permitir comparações com outras populações de pacientes ou amostras da população geral, e instrumentos doença-específicos para avaliar a influência de diferentes condições de uma determinada doença e/ou tratamento (Coons *et al.*, 2000).

Pessoas que vivem com DM têm nível de QVRS menor do que pessoas sem esta doença (Nieuwesteeg *et al.*, 2011). O impacto negativo da condição DM sobre a QV e QVRS não são bem estabelecidos e dependem de fatores como: tipo de DM, uso de insulina, idade, complicações, nível social, fatores psicológicos, etnias, educação, conhecimento sobre a doença, tipo de assistência, dentre outros (Aguar *et al.*, 2008).

Entretanto, é sabido que a presença de complicações clínicas decorrentes do diabetes *mellitus* tem impacto potencialmente significativo na QV, visto que, quanto maior o número de complicações, pior é a QVRS do paciente (Duarte; Ciconelli, 2006).

Estudos clínicos e epidemiológicos envolvendo pacientes que vivem com DM, costumam avaliar QVRS e QV e desse modo, analisar de maneira mais global, o estado de saúde e o bem-estar desse grupo heterogêneo de pacientes. Portanto, a avaliação da QVRS do paciente é reconhecida como importante área do conhecimento científico, em razão do conceito de QV se interpor ao de saúde, satisfação e bem estar nos âmbitos físico, psíquico, socioeconômico e cultural. A utilização de instrumentos que avaliam a QVRS permite uma avaliação mais objetiva e clara do impacto global das doenças crônicas, como o DM na vida dos pacientes (Santos *et al.*, 2006). Tais instrumentos têm a vantagem de incluir aspectos subjetivos geralmente não abordados por outros critérios de avaliação (Edelman *et al.*, 2002).

Existem instrumentos genéricos e específicos para avaliação da QV e a QVRS. Speight; Reaney; Barnard. (2009). Alguns exemplos de instrumentos de avaliação de qualidade de vida são referidos no quadro 2. Por questões logísticas relacionadas ao tempo e complexidade de cada questionário, este estudo utilizará o questionário genérico EuroQol 5 *Dimensions* (EQ-5D).

O EuroQol 5 *Dimensions* (EQ-5D), é um instrumento genérico e multidimensional que avalia o estado de saúde do paciente (Hart *et al.*, 2007; Redekop *et al.*, 2002). Estão disponíveis para utilização o EQ-5D-3L e o EQ-5D-5L. Este último foi criado com o objetivo de melhorar ainda mais a sensibilidade e poder discriminatório da versão EQ-5D-3L existente, o qual está validado para a população brasileira (Santos *et al.*, 2016). O EQ-5D-5L consiste em duas páginas: o sistema descritivo EQ-5D-5L e a escala visual analógica EQ (EQ VAS).

Quadro 2 – Exemplos de alguns instrumentos de avaliação de qualidade de vida

INSTRUMENTOS GENÉRICOS	INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS
EuroQol (EQ-5D)	Apraisal of Diabetes Scale (ADS)
RAND – 36	Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)
SF-36	Pediatric Escola Paulista de Medicina Range of Motion Scale
PedsQLTM4.0	Diabetes – Specific Quality-of-life scale (DSQOLS)
	Audit of Diabetes Dependent Quality of Life (ADDQoL)
	Diabetes Quality of Life (DQOL)

Fonte: adaptado de Felício; Santos; Silva, 2019.

A limitação dessas ferramentas, no entanto, é que as pontuações que tais instrumentos geram permanecem específicas para a doença avaliada (Hahl *et al.*, 2002).

O estado final da saúde é definido combinando cinco graduações em relação a cada um de cinco domínios: atividades habituais, mobilidade, ansiedade/depressão, cuidados pessoais e dor/desconforto. Validações desses estados de saúde foram feitas no público em geral do Reino Unido, usando uma técnica de avaliação chamada tempo *trade-off*. Os valores, ou utilitários, estão escalonados em uma escala em que 0 é o valor de morte e 1 é o valor da saúde perfeita. No EQ-VAS é avaliada uma escala analógica de 0 (estado de saúde péssimo) a 100 (estado de saúde ótimo), na qual o paciente precisa marcar /dizer um valor que reflita, na sua percepção, o seu estado de saúde. O EuroQol demora cerca de dois minutos para ser concluído (Clarke; Gray; Holman, 2002).

Os dados coletados por meio deste instrumento podem ser apresentados das seguintes formas: (1) descritiva, como um perfil de saúde (EQ-5D), (2) como medida do estado geral de saúde auto avaliada: resultados do EQ-VAS, e (3) índice específico, o qual precisa ser avaliado para a população-alvo. Este último recurso é utilizado quando o objetivo é avaliar a relação custo-efetividade de determinada ação em saúde (Hart *et al.*, 2007).

No estudo de Redekop *et al.* (2002), realizado em pacientes que vivem com DM2, os indivíduos que apresentavam apenas complicações microvasculares tiveram índices de QVRS menores que aqueles sem complicações, mesmo após ajuste para outros fatores.

2.4.1 QVRS e Doença Renal Diabética

Menores índices de qualidade de vida relacionada à saúde têm sido correlacionados a presença de sintomas depressivos em pacientes com DRD (Hedayati *et al.*, 2006; Walter *et al.*, 2002; Dogan *et al.*, 2005; Drayer *et al.*, 2006; Turker *et al.*, 2006; Peng *et al.*, 2007; Watnick *et al.*, 2007; Kimmel, 2000). Poucos estudos em larga escala para avaliar a QVRS em pacientes com DRC que não estejam em tratamento dialítico, bem como a evolução da QVRS ao longo do tempo (Hedayati *et al.*, 2009).

O estudo de Mujais *et al.* (2009) destacou um elevado impacto da DRC na QVRS e sugere áreas potenciais que podem ser alvo de intervenção terapêutica. Este autor, utilizou uma avaliação prospectiva da QVRS em uma coorte de 1.186 pacientes com DRC atendidos em clínicas de nefrologia. A QVRS inicial e de acompanhamento foi medida usando o instrumento validado *Kidney Disease Quality Of Life*. Nesse estudo, as medidas basais de

QVRS eram associadas ao grau de gravidade da DRC, sendo que a pontuação do domínio relacionado à funcionalidade física, diminuiu progressivamente com os estágios mais avançados da DRC, assim como a pontuação da função física. O sexo feminino e a presença de diabetes e histórico de comorbidades cardiovasculares também foram associados à redução da QVRS. A anemia e o uso de betabloqueadores também foram associados a menores escores de QVRS. Finalmente, as medidas de QVRS diminuíram ao longo do tempo nesta população (Mujais *et al.*, 2009).

Em pacientes em terapia dialítica, o impacto das alterações no regime de diálise em avaliações de qualidade de vida relacionadas à saúde tem sido de grande interesse. Alguns estudos sugerem frequentemente melhorias em domínios selecionados da qualidade de vida com a saúde, incluindo depressão (Finkelstein *et al.*, 2007). Por exemplo, um estudo não randomizado de 12 meses de HD curta em centro 6 vezes por semana foi associado a uma redução nos sintomas depressivos avaliados pelo IDB (Reynolds *et al.*, 2004). Outra pesquisa indicou uma redução significativa nas pontuações do IDB (de 12 para 7) em pacientes convertidos de HD convencional para HD doméstica, curta, 6 vezes por semana (Jaber *et al.*, 2010).

Deve-se ter em mente que sintomas depressivos também podem ser uma manifestação da qualidade de vida reduzida, secundários à carga da doença e mudanças resultantes na alocação de recursos que impactam a pessoa e seus familiares. Além disso, o sofrimento causado pelo diabetes também está associado a sintomas de ansiedade, depressão e redução da qualidade de vida relacionada à saúde (Liu *et al.*, 2020). Adicionalmente, estudos sobre QVRS em pacientes com DRD geralmente avaliam a presença de sintomas depressivos. A depressão em pacientes que vivem com Doença Renal Diabética, bem como, na população geral, resulta em decréscimo substancial na qualidade de vida, comprometimento funcional e na função sexual (Peng *et al.*, 2007; Walters *et al.*, 2002). Ainda é incerto se os desfechos clínicos melhorariam com o tratamento, mas é bem claro que sintomas depressivos podem ser diminuídos e assim melhorar a qualidade de vida desses pacientes e do entorno familiar (Ford; Erlinger, 2004; Wuerth; Finkelstein Sh; Finkelstein Fo, 2005).

2.5 A VITAMINA D

O corpo produz VD do colesterol 7-deidrocolesterol (7-DHC). Na maioria dos indivíduos, a síntese cutânea é a principal fonte de vitamina D. Durante a exposição solar, os

fótons UVB de alta energia penetram na epiderme e dão origem ao 9,10 seco-esterol (pré-colesterol). Segue-se uma isomerização que converte esse intermediário em vitamina D3 (ou colecalciferol) (Maclaughlin; Anderson; Holick, 1982). Este último é secretado para o espaço extracelular e na corrente sanguínea é transportado por uma glicoproteína, denominada proteína ligadora da vitamina D (DBP) até o fígado. No fígado, ocorre a primeira hidroxilação do carbono 25 pela enzima CYP2R1 com a formação da 25(OH)D3, que será secretada no plasma e transportada pela DBP até os rins. As fontes adicionais de vitamina D são obtidos pela alimentação (ergosterol ou vitamina D2) e pelo uso de suplementos (Maeda *et al.*, 2014).

A nível renal a 25(OH)D3 é metabolizada pela enzima 1- α hidroxilase ou CYP27B1, sintetizando na forma ativa, a 1 α ,25- dihidroxi vitamina D3 (1 α ,25(OH)2D3 ou 1,25(OH)2D3). A concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos regulam a produção da 1 α ,25(OH)2D3, também denominado calcitriol (Kimball *et al.*, 2008). O PTH aumenta a produção da 1,25(OH)₂D através da estimulação da expressão gênica da CYP27B1 e inibição da CYP24A1, enquanto o aumento nas concentrações de cálcio tem o efeito inverso (Dirks *et al.*, 2018).

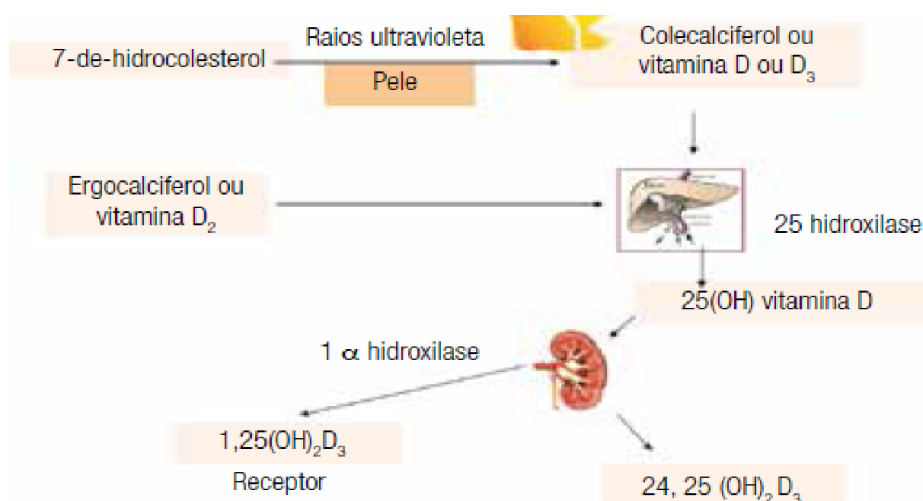
O calcitriol é o principal metabólito da vitamina D e atua como ligante para o fator de transcrição nuclear VDR (do inglês vitamin D receptor, receptor da vitamina D), regulando a transcrição gênica e a função celular em diversos tecidos. (Schuch *et al.*, 2009). Assim, a VD e seus análogos exercem as suas ações através do VDR nuclear que é responsável pela cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos (Nagpal; Na; Rathnachalam, 2005). Os receptores de vitamina D estão presentes na maioria dos tecidos corporais, incluindo diversos relacionados a apoptose e imunomodulação, e inúmeros trabalhos clínicos e experimentais têm mostrado o papel da VD em doenças diversas tais como câncer, doenças autoimunes, infecciosas e cardiovasculares (Hyppönen, 2001; Holick, 2011).

O mais abundante metabólito sérico circulante é a forma 25(OH)D3 (Mckenna, 1992), e tem meia-vida de aproximadamente 20 dias (Canto-Costa; Kunii; Hauache, 2006). A 25(OH)D3 reflete as concentrações séricas da vitamina D3 e vitamina D2, bem como representa a melhor mensuração clínica disponível do *status* sérico da VD, sendo por isso, um indicador da biodisponibilidade de VD (Parfitt *et al.*, 1982).

A *Endocrine Society*, define que valores de vitamina D entre 20 e 30 ng/mL são considerados como insuficiência e valores <20 ng/mL como deficiência. (Holick, 2011).

Entretanto, o *Institute of Medicine*, (IOM) define como normais níveis de vitamina D >20 ng/mL (Maeda *et al.*, 2014). Em geral, as recomendações para ingestão de VD baseiam-se apenas no alcance da saúde esquelética e, para tal, tem como meta um nível mínimo de 20 ng/mL (Ross *et al.*, 2011). Adicionalmente, Manson *et al.* (2016), sugere que ainda não há um consenso sobre o ponto de corte para considerarmos deficiência de VD. Recentemente, no estudo de Queiroz *et al.* 2020 na população paraense os níveis médios de vitamina D foram 29.1 ± 8.2 ng/mL e valores <12.7 ng/mL foram considerados anormais por estarem abaixo de dois desvios padrões. A síntese de vitamina D é descrita na figura 1.

Figura 1 – Fotossíntese da vitamina D



Fonte: Maeda *et al.*, 2014.

De acordo com Gallagher e Rosen, (2023) foi evidenciado em vários estudos que suplementações de vitamina D levaram à conclusão de que poderiam ser benéficas na prevenção do aparecimento de doenças não esqueléticas, como o câncer, ataques cardíacos, depressão, diabetes e outras doenças. Adicionalmente, dois desses grandes estudos, realizaram um ensaio sobre o impacto da vitamina D na prevenção de DM2, os quais não tiveram efeito, entretanto, uma análise pós hoc de pacientes desse grupo que tinham deficiência de vitamina D (12 ng/ml), houve redução significativa nos casos de DM2.

2.6 VITAMINA D E DM

A Vitamina D age diretamente nas células β das ilhotas de Langerhans, facilitando a secreção de insulina pela ligação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ao seu receptor nuclear, o VDR, e

indiretamente pela regulação do fluxo de cálcio nessas células (Sergeev; Rhoten, 1995; Zemel; Sun, 2008).

Ainda não está claro se a vitamina D atua diminuindo a resistência à insulina. Alguns estudos experimentais demonstraram que o tratamento com calcitriol aumenta a expressão de receptores de insulina (IR) e transportadores de glicose e essa ação é atribuída à ativação de VDRs genômicos. (Calle *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2008; Maestro *et al.*, 2000).

Adicionalmente, a hipovitaminose D pode levar a resistência periférica às ações da insulina, através da redução na transdução do sinal do transporte ativo de glicose e contribui para o aumento de inflamação crônica de baixo grau. Existem vários possíveis mecanismos pelo quais a VD poderia afetar a resistência à insulina (Bikle, 2009; Chakhtoura; Azar, 2013; Chiu; Chuang; Yoon, 2001; Lin *et al.*, 2015). Pelo aumento dos marcadores inflamatórios em pacientes diabéticos, sugere-se que o calcitriol atue como um supressor da proliferação de linfócitos B e T em mecanismos que são importantes para impedir reações autoimunes e consequentemente atuação na resistência à insulina (Bikle, 2009). Outro estudo que reforça o mecanismo inflamatório, reportou o papel da VD na atividade anti-inflamatória (Lin; Li, 2016). Segundo esses autores, a expressão de muitos genes relacionados a inflamação é regulada pela vitamina D, através do receptor VDR em uma variedade de células como células dendríticas, macrófagos, linfócitos T auxiliares, afetando a resposta imune inata e adaptativa.

Os estudos experimentais, de Zhang *et al.* (2008) demonstraram redução acentuada da lesão renal atribuída à inibição mais eficaz do sistema renina angiotensina, com o uso associado de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) com análogo de vitamina D. Os mecanismos envolvidos incluíram redução da espessura da membrana glomerular basal, diminuição do infiltrado de macrófagos, redução da perda de podócitos e glomerulosclerose. O outro estudo desses autores, reportaram a influência da inativação do receptor de vitamina D (VDR) com o desenvolvimento de lesão renal e microalbuminúria em rato, sugerindo um papel renoprotetor da VD. Adicionalmente, Li *et al.* (2004) observaram que ratos “*knockout*”, desprovidos dos VDR, apresentavam produção elevada de renina e angiotensina II, causando HAS, hipertrofia, sugerindo-se o efeito supressor da VD sobre a síntese de renina.

Em um estudo clínico em pacientes com DM1, nosso grupo de pesquisa sugeriu melhora da variabilidade glicêmica com a suplementação de VD, associada a melhor sensibilidade à insulina. Os dados demonstraram uma associação entre 25(OH)D e dose total

de insulina ao final do estudo, e a ação na RI pode ter sido o possível mecanismo para a VD melhorar a HbA1c em 28% de nossos pacientes, pois não houve variações significativas na dose de insulina durante o estudo (Melo *et al.*, 2022; Felício *et al.*, 2017).

2.6.1 A Vitamina D na Doença Renal Diabética

Resultados de estudos experimentais sugerem que a VD poderia levar a renoproteção pela supressão da transcrição da renina, efeitos antiproliferativos, fibróticos ou uma combinação destes (Mizobuchi *et al.*, 2007). Em modelos com e sem diabetes, a ativação do receptor da VD suprimiu o fator de crescimento transformador β e infiltração de macrófagos, e substancialmente, reduziu a glomerulosclerose (Tan; Li; Liu, 2006). Possíveis mecanismos nefroprotetores desta vitamina incluiriam a supressão do sistema renina-angiotensina e efeitos sinérgicos com o bloqueador do receptor de angiotensina (De Boer *et al.*, 2012). Zhang *et al.* (2008), demonstraram a influência da inativação do VDR com o desenvolvimento de lesão renal e microalbuminúria em ratos diabéticos, sugerindo um papel renoprotetor da VD ao regular o sistema renina angiotensina e outros genes envolvidos na injúria renal. Em outro trabalho, Li *et al.* (2004) observaram que em ratos “*knockout*”, desprovidos dos VDR, havia produção elevada de renina e angiotensina II, causando HAS, hipertrofia cardíaca e aumento da ingestão de água, sendo que essas anomalias puderam ser evitadas com o tratamento com IECA, sugerindo-se o efeito supressor da VD sobre a síntese de renina.

Ainda relacionado aos estudos experimentais, o paricalcitol, ativador seletivo do receptor da VD, promoveu redução na albuminúria e retardou a progressão da lesão renal, com pouco efeito sobre os metabólitos minerais (Mizobuchi *et al.*, 2007).

Estudos clínicos como Shawan *et al.* (2023) demonstraram em pacientes que vivem com DM2, uma relevante prevalência de deficiência de vitamina D de 71,1%. Adicionalmente, houve uma associação entre o nível de 25(OH)D e doença renal diabética.

Adicionalmente, estudos do nosso grupo sobre a relação entre vitamina D e complicações crônicas do diabetes, vem demonstrando haver efeito benéfico da suplementação de altas doses de colecalciferol sobre a nefropatia, neuropatia autonômica cardiovascular, pressão arterial matutina e qualidade de vida em pacientes com DM1 (Melo *et al.*, 2022; Souza *et al.*, 2022; Queiroz *et al.*, 2021; Felício *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2020). Entretanto, na população com DM2 há necessidade de estudos controlados, randomizados com número maior de pacientes para esclarecer esse assunto.

A deficiência de VD associa-se a um aumento dos marcadores inflamatórios em pacientes que vivem com diabetes, o que poderia predizer um aumento de complicações microvasculares (Chakhtoura; Azar, 2013). Além disso, está associada com maior excreção urinária de albumina, bem como um aumento na prevalência de doença cardiovascular, mortalidade em pacientes com doença renal crônica e na população geral que apresenta níveis diminuídos desta vitamina (De Boer *et al.*, 2007; Mehrotra *et al.*, 2009). A hipovitaminose D está relacionada com maior prevalência de doenças cardiovasculares na população que vive com diabetes (Luong; Nguyen L; Nguyen D, 2005) e a presença de aterosclerose e marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa (PCR) e microalbuminúria (Bonakdaran; Varasteh, 2009).

Ainda Judd e Tangpricha (2008) demonstraram maior prevalência de doença cardiovascular associada a níveis baixos de vitamina D também na população em geral. Também, uma associação entre o aumento de risco cardiovascular e baixos níveis de VD, destacando-se a presença de aterosclerose e marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa (PCR) e microalbuminúria têm sido sugeridas (Bonakdaran; Varasteh, 2009).

Explicações para o mecanismo adverso da hipovitaminose D no sistema cardiovascular incluem a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e resistência insulínica, levando, assim, a hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, síndrome metabólica, diabetes *mellitus*, inflamação sistêmica, bem como aumento do risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares (Lavie, 2011; Pilz *et al.*, 2011).

Em pacientes saudáveis, as células tubulares proximais dos rins reciclam a 25-hidroxivitamina D, de volta para a circulação, mantendo assim os níveis séricos de 25(OH)D necessários para a produção extrarrenal de calcitriol. Porém, em pacientes que vivem com DRD, tanto os níveis de 25(OH)D quanto de 1,25(OH)₂D são baixos, isso ocorre porque durante a evolução da doença renal, há uma diminuição da biodisponibilidade desse metabólito. A diminuição da taxa de filtração glomerular limita o fornecimento da 25(OH)D para a enzima 1- α -hidroxilase no túbulo proximal, com queda na capacidade de produção renal de 1,25(OH)₂D. Adicionalmente, à medida que cai a TFG há consequente queda da proteína de ligação da 25(OH)D no túbulo proximal, reduzindo desta maneira, a reabsorção tubular da 25(OH)D, provocando a redução tanto da forma ativa quanto da forma inativa da VD (Takemoto *et al.*, 2003; Dusso; Tokumoto, 2011).

Em rins com lesão, são encontradas elevações de angiotensina II e tem sido proposto que a mesma esteja envolvida como principal controladora no mecanismo que leva a

destruição renal. A angiotensina II aumenta os níveis de TGF- β e MAD 3 (Do inglês, *Mothers against decapentaplegic homolog 3*) e estes atuam na transcrição dos genes envolvidos e no estresse oxidativo (Flanders, 2004; He *et al.*, 2011).

Os níveis de VD também se correlacionam com microalbuminúria em populações não diabéticas (Fiscella; Winters; Ogedegbe, 2011). Existem poucos estudos demonstrando que a deficiência ou insuficiência de VD em pacientes que vivem com DM seria associada com microalbuminúria (Diaz *et al.*, 2009; Verrotti *et al.*, 1999) e com macroalbuminúria (Engelen *et al.*, 2015). Em uma análise em pacientes com DRC, correlação entre os níveis de calcitriol e maior risco de diabetes, maior relação albumina/creatinina urinária e níveis mais baixos de TFG foram demonstradas (Levin *et al.*, 2007).

Conforme os artigos acima mencionados, a via inflamatória tem sido um dos mecanismos pelo qual a vitamina D atua no DM e nas doenças crônicas com a DRD, e a depressão também é associada a processos inflamatórios.

2.6.2 A Vitamina D na Depressão em pacientes com DRD

Estudos observacionais identificaram que a deficiência de VD está inversamente associada com QVRS mental e física (Basaran *et al.*, 2007; Motsinger *et al.*, 2012; Anand *et al.*, 2011). Os receptores de vitamina D estão presentes no cérebro, em neurônios e na glia, incluindo-se o córtex cingulado e o hipocampo, e por isso têm sido implicados na fisiopatologia da depressão (Eyles *et al.*, 2005).

O estudo de Jhee *et al.* (2017) demonstrou que a depressão é altamente prevalente em pacientes com DRC. Em pacientes com DRD, com deficiência de vitamina D, a prevalência de depressão foi significativamente maior do que nos pacientes sem essa deficiência. Ainda nesse estudo, a análise de regressão logística multivariada mostrou que a deficiência de vitamina D foi um preditor independente, significativo de depressão. Adicionalmente, em pacientes idosos, em tratamento dialítico, uma subanálise do estudo *Comprehensive Dialysis Study*, encontrou uma associação entre baixos níveis de 25(OH)D e pior saúde mental e atividade física auto-reportadas (Anand *et al.*, 2011).

Vários outros estudos relataram que níveis mais baixos de 25 (OH) D3 sérica estão significativamente associados à depressão (Wilkins *et al.*, 2006; Jorde *et al.*, 2006; Eskandari *et al.* 2007; Hoogendijk *et al.*, 2008). A vitamina D está envolvida em vários processos cerebrais, como: neuroimunomodulação, regulação de fatores neurotróficos, neuroproteção,

neuroplasticidade e desenvolvimento cerebral, tornando biologicamente razoável que a vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento da depressão. Adicionalmente, a VD possibilita a síntese de neurotransmissores monoaminas, como a serotonina, cuja deficiência é associada a depressão. Desse modo, a deficiência da VD podeira alterar esses mecanismos cerebrais e contribuir para o aparecimento da depressão (Fernandes de Abreu; Eyles; Feron F, 2009; Kesby *et al.*, 2011).

Alguns estudos com suplementação de VD têm sido realizados. Entre esses, Alam *et al.* (2017) demonstraram que a administração de D intramuscular, em dose única, em pacientes que vivem com DM2 e apresentavam níveis de 25(OH)D abaixo de 30 mg/ dl, resultou em melhora no escore de uma subescala que avaliava estresse emocional e faz parte do instrumento NeuroQol. Um ensaio randomizado duplo-cego, demonstrou melhora da depressão após suplementação de vitamina D (Jorde *et al.*, 2008), mas o ensaio não foi em pacientes com DRD.

2.6.3 A Vitamina D na QVRS em pacientes com DRD

Menores índices de qualidade de vida relacionada à saúde têm sido correlacionados a presença de sintomas depressivos em pacientes com DRD (Hedayati *et al.*, 2006; Walter *et al.*, 2002; Dogan *et al.*, 2005; Drayer *et al.*, 2006; Turker *et al.*, 2006; Peng *et al.*, 2007; Watnick *et al.*, 2007; Kimmel, 2000). Além da DRC, mesmo tem sido reportado em várias outras doenças crônicas, como exemplo as doenças inflamatórias intestinais, bem como em populações saudáveis (Anand *et al.*, 2011; Ohta *et al.*, 2014, Kim *et al.*, 2015).

Alcubierre *et al.* (2018) também mostrou associação entre deficiência de VD e QV em pacientes com DM2, por meio do instrumento ADDOoL, em estudo transversal.

Adicionalmente, uma meta-análise de Hoffmann; Senior; Mager, (2015) reportou benefícios fracos a moderados na QV auto referida após suplementação de VD em curto prazo (6 meses), na qual foram incluídos principalmente estudos de intervenção (73%) em populações doentes (pacientes em hemodiálise, doença reumática, insuficiência cardíaca, dor ou fadiga musculoesquelética difusa, doença falciforme, dor crônica e Doença de Crohn).

Em pacientes idosos, em tratamento dialítico, uma subanálise do estudo *Comprehensive Dialysis Study*, encontrou uma associação entre baixos níveis de 25(OH)D e pior saúde mental e atividade física auto-reportadas (Anand *et al.*, 2011).

No entanto, ainda são escassos trabalhos que avaliam o impacto da hipovitaminose sobre a QVRS de indivíduos com DRD em diferentes estágios dessa doença e até onde temos conhecimento não há estudos na população brasileira que tenham avaliado a associação. De QVRS, Vitamina D e DRD.

3 JUSTIFICATIVA

A Depressão Clínica é altamente prevalente em pacientes com DRD e está relacionada a alta morbidade e mortalidade (Hedayati *et al.*, 2006; 2009). A QVRS é potencialmente impactada em pacientes que apresentam DRD (Duarte; Ciconelli, 2006; Hedayati *et al.*, 2006; Walter *et al.*, 2002; Dogan *et al.*, 2005; Drayer *et al.*, 2006; Turker *et al.*, 2006; Peng *et al.*, 2007; Watnick *et al.*, 2007; Kimmel, 2000). A deficiência de Vitamina D tem sido associada a depressão (Jhee *et al.*, 2017) e pior QVRS em pacientes com DRD (Hoffmann; Senior; Mager, 2015).

Com base nos dados acima, em pacientes com DRD, tanto os sintomas depressivos como pior QVRS podem também ser consequentes da deficiência de vitamina D e sabe-se que essa deficiência sérica é uma condição tratável, o que talvez, poderia ser um coadjuvante da terapêutica e prevenção dos sintomas depressivos com adicional melhora na QV, porém, a relação entre esses três fatores continua pouco elucidado.

Por tudo isso, esse estudo tem como objetivo investigar a associação entre níveis de vitamina D e QVRS e depressão em pacientes adultos com DRD que não estejam recebendo tratamento dialítico.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Analisar a relação entre os níveis de vitamina D, sintomas depressivos e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença renal diabética.

4.2 Objetivos Específicos

- Analisar a associação entre os níveis de vitamina D e o escore de depressão de acordo com o Questionário de Beck em pacientes com diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença renal diabética.
- Analisar a associação entre os níveis de vitamina D e Taxa de Filtração Glomerular bem como a albuminúria em pacientes com diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença renal diabética.
- Analisar a associação entre o escore de depressão de acordo com o Questionário de Beck e a Taxa de Filtração Glomerular bem como a albuminúria em pacientes com diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença renal diabética.
- Analisar a associação entre os níveis de vitamina D e o escore de Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença renal diabética.
- Analisar a associação entre os níveis de vitamina D e o escore de Qualidade de vida relacionada à saúde e a Taxa de Filtração Glomerular bem como a albuminúria em pacientes com diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença renal diabética.
- Analisar a associação entre os níveis de vitamina D e A qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes deprimidos em pacientes com diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença renal diabética.

5 MÉTODO

5.1 Desenho do estudo

É importante relatar que esta pesquisa faz parte de um estudo maior que será prospectivo, randomizado, placebo controlado de 12 semanas, cego, com 2 grupos paralelos, para avaliar a suplementação de vitamina D em pacientes com DM2. O estudo em tela, é portanto, um subestudo, transversal para avaliar a associação entre os níveis de vitamina D na qualidade de vida relacionada à saúde e sintomas de depressão em pacientes que vivem com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença renal diabética, não dialítico.

5.2 População do estudo

No estudo transversal os participantes do estudo foram recrutados do serviço ambulatorial de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) – UFPA. Participaram desta pesquisa 51 indivíduos, doença renal diabética que foram retirados de uma amostra maior de previstos 100 pacientes portadores de Diabetes *Mellitus* tipo 2.

5.3 Critérios de Elegibilidade

5.3.1 Critérios de Inclusão

- a) Fornecer o consentimento através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) obtido antes de qualquer procedimento do estudo.
- b) Pacientes com diabetes tipo 2 com idade maior que 30 anos com acompanhamento regular com endocrinologista.
- c) Tratamento com hipoglicemiantes orais em dose estável por pelo menos três meses.
- d) Pacientes com DRD (definida por $GFR \leq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$), não dialíticos e com UACR severamente elevada ($\geq 300 \text{ mg/dl}$)

- e) Pacientes com doença renal diabética e que fazem uso de medicação anti-hipertensiva como terapia nefroprotetora, devem estar em dose estável dessa medicação quatro semanas antes da visita de triagem.
- f) Capacidade e disposição para realizar todos os procedimentos do estudo.
- g) Capacidade e disposição para comparecer às consultas marcadas, e se submeter aos procedimentos aplicáveis ao estudo.

5.3.2 Critérios de Exclusão

- a) Paciente com diabetes tipo 1 ou outros tipos.
- b) História médica prévia de doenças do metabolismo ósseo.
- c) História prévia de doença hepática.
- d) Em uso de vitamina D ou cálcio dentro dos últimos 3 meses da visita de triagem.
- e) Hipotireoidismo ou hipertireoidismo descompensado.
- f) Mulheres grávidas ou com intenção de engravidar ou amamentando.
- g) Pacientes com comorbidades que poderiam interferir na expectativa de vida do participante, na opinião do pesquisador.
- h) Pacientes que fizessem uso de bebida alcoólica, ou drogas recreativas que, na opinião do pesquisador, colocasse em risco a segurança do paciente e os procedimentos do estudo.

5.4 Coleta de dados

A coleta dos dados ocorreu em uma visita denominada, visita de triagem. Os participantes do estudo foram procedentes do serviço ambulatorial de Endocrinologia do HUIBB. A visita de triagem teve uma janela de 14 a 21 dias para a realização dos procedimentos previstos pelo estudo.

Antes de qualquer procedimento, foram obtidas duas vias originais do TCLE (APÊNDICE 1). Uma via do TCLE foi entregue ao paciente e a outra via ficou arquivada com os pesquisadores do estudo. Após a avaliação dos critérios de elegibilidade, os indivíduos que atenderam todos os critérios de inclusão e não apresentarem nenhum critério de exclusão, foram introduzidos nos procedimentos do estudo.

Na visita de triagem, os pacientes foram submetidos a uma anamnese detalhada sobre condições específicas das suas doenças de base e também sobre a história médica geral e

estilo de vida. Os pacientes do sexo feminino foram avaliados quanto às condições reprodutivas. Houve registro de todas as medicações em uso corrente, bem como a posologia específica de cada uma, e também todas as medicações que os pacientes estivessem utilizando nos últimos 3 meses antes dessa visita.

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 acoplado¹.

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 (m²). Foram considerados magros os indivíduos que apresentarem $IMC \leq 19,9 \text{ kg/m}^2$, normais com IMC entre 20 e 24,9 kg/m², sobrepeso os indivíduos que apresentarem IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e obesos aqueles com valor de IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

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

Os pacientes foram submetidos a coletas de amostras de sangue e urina. Houve a análise dos seguintes parâmetros laboratoriais: a HbA1c foi analisada pelo método HPLC (Netto *et al.*, 2009). A 25(OH)D foi medida por imunoensaio (Wagner, Heather Reinhold, 2009). Os resultados dos valores de VD podem ser expressos em nanograma por mililitro (ng/mL), ou nanomol por litro (nmol/L), multiplicando-se o valor expresso em ng/ml por 2,496 para obter o correspondente em nmol/l (Thacher; Clarke, 2011).

Pelo método colorimétrico/automatizado foram analisadas a glicemia plasmática de jejum, fósforo, cálcio total, ureia, albumina, colesterol total e frações (LDL, VLDL, HDL, não-HDL) e triglicerídeos. O método analisador automático CELL-DYN 3700 foi utilizado para analisar o hemograma. A proteína C reativa–ultrassensível foi analisada por turbidimetria do ARCHITECT, e a creatinina pelo método cinético/automatizado. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pela equação CKD-EPI *Refit* (Miller *et al.*, 2022).

Para classificação quanto ao status da TFG e UACR os pacientes foram submetidos à dosagem da albuminúria por meio de avaliação de 2 a 3 amostras de urinas isoladas em dias

¹ Welmy modelo 110, Brasil.

diferentes. Após a média aritmética entre as amostras os pacientes foram considerados: normoalbuminúricos (<30 mg/g de creatinina), microalbuminúricos (≥ 30 e <300 mg/g de creatinina) e macroalbuminúricos (≥ 300 mg/g de creatinina), sendo que a UACR em amostra isolada e a microalbuminúria foram realizadas por imunoturbidimetria (*American Diabetes Association*, 2023).

Foram coletados 20 ml de sangue total para os exames supracitados e, adicionalmente, 30 ml de sangue total e 30 ml de urina foram coletados para armazenamento em biorrepositório para futuras avaliações.

Os níveis de 25(OH)D para a *Endocrine Society*, foram considerados normais se superiores a 30 ng/mL, em contraste o IOM adota como ponto de corte níveis superiores a 20 ng/mL (Holick *et al.*, 2011). Vale ressaltar que Manson *et al.* (2016) sugeriram que a maioria dos indivíduos saudáveis têm níveis de 25(OH)D entre 10 e 20 ng/mL.

Para fins da análise dos dados, os valores de vitamina D foram avaliados nos seguintes intervalos: ≤ 20 ng/mL; 21-29 ng/mL e ≥ 30 ng/mL. Essa divisão segue a proposta por Holick (2011), definiu valores acima de 30 ng/mL de 25-OH-vitamina D3 como normais; valor entre 21-29 ng/mL como insuficiência; e abaixo de 20 ng/mL como deficiência.

Adicionalmente, os valores de albuminúria foram convertidos em log de base 10 ($\log_{10}$) para melhor análise dos dados. Interferências foram representadas por testes de hipótese com um nível de significância bilateral de 0,05.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo EuroQol 5 dimensões que compreende duas ferramentas: o EQ-5D-5L e o EQ-VAS. Apenas a primeira ferramenta foi utilizada e analisa de maneira descritiva cinco dimensões de problemas: mobilidade, cuidados pessoais, atividades usuais, dor e desconforto e ansiedade e depressão. Cada dimensão tem cinco níveis: “não tenho problemas”, “tenho problemas leves”, “tenho problemas moderados”, “tenho problemas severos” e “tenho problemas extremos”. O EQ-5D-5L para avaliação da QVRS foi aplicada na visita de triagem (ANEXO 3). Os estados de saúde definidos pelas respostas do EQ-5D-5L foram traduzidos para índices de utilidade do EQ-5D por meio de conjuntos de valores derivados de grandes pesquisas de base populacional. A escala do índice de utilidade varia entre 0,0 e 1,0, onde 0,0 representa morte e 1,0 representa saúde total. Estados de saúde que são considerados piores do que a morte são representados por valores de utilidade negativos. Não encontramos conjunto de valores do EQ-5D-5L publicamente disponível para a população brasileira, assim realizamos as análises em nosso estudo utilizando o conjunto de valores dos seguintes países: Estados Unidos, Espanha,

Zimbabwe, Dinamarca, França, Alemanha, Japão, Holanda, Tailândia e Reino Unido. Para cálculo do índice do EQ-5D foi utilizada a ferramenta EQ-5D-5L Crosswalk Index Value Calculator disponível no endereço eletrônico: <https://euroqol.org/eq-5dinstruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>.

Foi solicitado que o (a) paciente autoavaleie sinais e sintomas de depressão por meio do inventário de depressão de Beck (IDB), que consiste de um questionário de 21 grupos de afirmações. O paciente é orientado a ler cuidadosamente cada grupo, e fazer um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo a afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como tem se sentido na última semana, incluindo no dia da autoavaliação. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, o mesmo é orientado a fazer um círculo em cada uma. Mas deve ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha. Os valores da somatória são avaliados como: 0-9 indicam que o indivíduo não está deprimido, 10-18 indicam depressão leve a moderada, 19-29 indicam depressão moderada a severa e 30-63 indicam depressão severa. Valores maiores indicam maior severidade dos sintomas depressivos (ANEXO 2).

Os escores dos sintomas de depressão serão avaliados conforme estudos validados em pacientes com DRD

Quadro 3 – Cronograma de procedimentos da visita de triagem

	Visita 1
Janela de visita	0
Atividade	
TCLE	x
Consulta médica (exame físico/sinais vitais)	x
Verificação dos critérios de inclusão e exclusão	x
Dados demográficos e histórico médico	x
Exame físico e sinais vitais	x
Medicações concomitantes	x
EQ-5D-5L	x
Inventário de depressão de Beck	x
Coleta laboratorial	x

Albuminúria 3 amostras	x
------------------------	---

Fonte: Autora

Todas as informações foram armazenadas no computador dos pesquisadores envolvidos na pesquisa.

Além do referido, foram realizados os procedimentos como: Testes de neuropatia periférica e neuropatia autonômica cardiovascular, exame de retinografia, exame do Índice Tornozelo Braquial (ITB), Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) durante 24 horas e Perfil de glicemia capilar de 7 pontos por 5 dias antes. Entretanto, o resultado destes procedimentos não fora avaliado neste estudo, foram citados apenas para efeito da compreensão geral desse estudo e contexto no qual ocorreram os testes específicos para o estudo transversal.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA, pelo CAAE: 88974918.6.0000.0017 (ANEXO 1).

5.5 Análise estatística

Para análise estatística dos dados coletados, dividiu-se a análise quanto ao tipo de variáveis. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste qui-quadrado ou *Fisher*. Para as variáveis numéricas foram utilizados testes de comparação de médias a partir dos valores de distribuição (considerando a normalidade pelo teste de *Shapiro-Wilk* $p > 0,05$) e para hipótese nula rejeitada um $p < 0,05$ em todos os testes. Para variáveis de distribuição normal utilizou-se o teste T *student* para amostras independentes quando comparados dois grupamentos de variáveis, e para três grupamentos utilizou-se o teste ANOVA *one way*, para o teste pós hoc utilizou-se *Tukey*. Para variáveis de distribuição não normal, utilizou-se o teste de *Mann-Whitney U* para dois grupamentos de variáveis, e para três grupamentos utilizou-se o teste *Kruskal-Wallis*. Para modelo de regressão, foram realizados dois modelos de regressão logística simples utilizando variável presença depressão como dependente e duração do diabetes e neuropatia periférica como independente. Para variáveis categóricas, os dados são reportados com valor absoluto e frequência (%). Para variáveis de distribuição normal os dados são reportados como média $\pm$ desvio padrão, para distribuição não normal os dados são reportados como mediana (quartil 25-75). Toda a análise estatística foi realizada no *software* IBM SPSS *Statistics* 20.

6 RESULTADOS

As características clínicas dos 51 pacientes do estudo se encontram na Tabela 7. Nossos pacientes como esperado apresentaram níveis elevados de albuminúria, entretanto, nenhum deles apresentavam insuficiência renal terminal $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (estágio 5). De acordo com a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) os pacientes do nosso estudo apresentaram os seguintes estadiamentos: E1= 0; E2= 15 (29,5%); E3a= 19 (37,2%); E3b= 14 (27,4%); E4= 3 (5,8%) e E5= 0. Como esperado, em pacientes com DRD e albuminúria severamente alterada, o tempo de duração do diabetes foi maior que 15 anos. Vale salientar que entre as complicações avaliadas, a neuropatia, tanto autonômica quanto periférica, apresentaram elevada prevalência. Surpreendentemente, os valores de vitamina D encontrados foram de 29,2 mg/dl, o que é razoável considerando pacientes diabéticos com doença renal sem reposição de vitamina D. De acordo com *Endocrino society* os pacientes do nosso estudo apresentaram as seguintes classificações de níveis de vitamina D: suficientes= 23 (45,1%), insuficiência= 20 (39,2%) e deficiente= 8 (15,7%).

Tabela 7 – Parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes do estudo.

Características	N = 51
Idade (anos)	66 ± 6,6
Sexo (M/F)	30/21
IMC (kg/m ²)	29,9 ± 4,1
Tempo de diagnóstico de DM2 (anos)	16 ± 8,4
Dislipidemia (sim%)	47 (92,0)
Evento cardiovascular prévio (sim%)	5 (9,8)
Histórico de Neuropatia previa (sim%)	47 (92,0)
Histórico de Retinopatia (sim%)	9 (18,0)
Histórico de Tabagismo (sim %)	18 (35,0)
Histórico de Etilismo (sim%)	27 (53,0)
25 (OH)D (ng/mL)	29,2 ± 8,2
Glicemia (mg/dl)	159,6 ± 61,5
Hemoglobina Glicada (%)	8,2 ± 1,3
Creatinina (mg/dl)	1,4 ± 0,4
Clearance (CKD-EPI) (mL/min/1,73m ²)	51,0 ± 14,4
Colesterol total (mg/dl)	185,1 ± 48,7
HDL (mg/dl)	40 ± 10,5
LDL (mg/dl)	98,9 ± 43,3
Triglicerídeos (mg/dl)	231,6 ± 152,95
Albuminúria média (mg/g)	684,6 ± 152,95
Albuminúria média (log10)	2,6 ± 0,5
Neuropatia periférica (sim%)	39 (76,5)
TSS	4,00 ± 3,31
NDS	5,0 ± 2,8
NDS+TSS	9,1 ± 5,1
Neuropatia autonômica (sim%)	36 (70,6)

Fonte: Dados do estudo.

M= Masculino; F= Feminino; DM2= Diabetes *Mellitus* Tipo 2; CKD-EPI= Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica; 25 (OH)D=25-hidroxivitamina D; HDL= *High Density Lipoprotein*; LDL= *Low Density Lipoprotein*; TSS = *Total Symptoms Score*; NDS = *Neuropathy Disability Score*

A Tabela 8 descreve a prevalência de depressão dos pacientes do estudo pelo questionário de BECK-BDI. Vale ressaltar a elevada prevalência de depressão encontrada nesses pacientes. No entanto, nosso grupo não apresentou nenhum caso de depressão severa.

Tabela 8 - Prevalência de depressão de acordo com questionário de BECK-BDI.

Classificação	N = 49
Normal (%)	26 (53,1)
Leve/Moderado (%)	17 (34,7)
Moderada/Severa (%)	6 (12,2)
Severa (%)	0 (0)

Fonte: Dados do estudo.

Na Tabela 9 podemos notar que não houve diferença nos níveis de vitamina D nos pacientes com a presença ou ausência de depressão pelo questionário de BECK-BDI. Todavia, os pacientes com diagnóstico de depressão apresentaram maior tempo de diabetes e maior prevalência de neuropatia periférica.

Tabela 9 – Parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais de acordo com a presença ou ausência de depressão pelo questionário BECK-BDI.

Características	Sem depressão	Com depressão	p
	n = 26	n = 23	
Idade (anos)	65,4 ± 7,3	66,5 ± 6	0,566
IMC (kg/m ²)	29,4 ± 4,1	30,4 ± 4,2	0,399
Tempo de diagnóstico de DM2 (anos)	13,4 ± 8,1	20,6 ± 7,4	0,001*
Dislipidemia (sim%)	25 (51)	20 (40,8)	0,425
Evento cardiovascular prévio (sim%)	2 (4,1)	3 (6,1)	0,655
Histórico de Neuropatia prévia (sim%)	24 (49)	21,6 (47,8)	0,547
Histórico de Retinopatia (sim%)	5 (10,2)	4 (8,2)	1
Histórico de Tabagismo (sim %)	10 (20,4)	7 (14,3)	0,288
Histórico de Etilismo (sim%)	16 (32,7)	10 (20,4)	0,443
25 (OH)D (ng/mL)	29,25 ± 7,88	29,75 ± 8,77	0,830
Glicemia (mg/dl) ²	160,4 ± 54,8	162,0 ± 70,9	0,881
Hemoglobina Glicada (%)	8,1 ± 1,3	8,2 ± 1,3	0,912
Creatinina (mg/dl)	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,5	0,488
Clearance (CKD-EPI) (mL/min/1,73m ²)	51,8 ± 15,8	50,7 ± 13,4	0,786
Colesterol total (mg/dl)	186 ± 44,4	182,5 ± 52,6	0,803
HDL (mg/dl)	40,0 ± 9,7	39,9 ± 11,4	0,678
LDL (mg/dl)	104,5 ± 41,9	88,8 ± 43,7	0,250
Triglicerídeos (mg/dl)	224,3 ± 171,2	245,6 ± 137,7	0,469
Albuminúria média (mg/g)	805,5 ± 1021,8	528,3 ± 513,6	0,561
Albuminúria média (log10)	2,6 ± 0,5	2,5 ± 0,5	0,419
Neuropatia periférica (sim%)	16 (32,7)	21 (42,9)	0,021*
TSS	2,5 ± 2,3	5,3 ± 3,3	0,003*
NDS	4,6 ± 3,2	5,2 ± 2,4	0,463
NDS+TSS	7,2 ± 4,5	10,5 ± 3,9	0,008*
Neuropatia autonômica (sim%)	19 (38,8)	15 (30,6)	0,622

Fonte: Dados do estudo.

M= Masculino; F= Feminino; DM2= Diabetes *Mellitus* Tipo 2; CKD-EPI= Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica; 25 (OH)D=25-hidroxivitamina D; HDL= *High Density Lipoprotein*; LDL= *Low Density Lipoprotein*; TSS= *Total Symptoms Score*; NDS= *Neuropathy Disability Score*

Os níveis de qualidade de vida foram intensamente associados pela presença de depressão (Tabelas 10 e 11). Praticamente todos os domínios do EQ-5D-5L foram piores nos indivíduos classificados como depressivos pelo questionário de BECK-BDI. Adicionalmente, o índice de qualidade de vida (o qual homogeniza os 5 domínios) foi também muito pior nesses pacientes, isso mesmo considerando os pesos utilizados em todos os países com diferentes IDH's. Esta associação permaneceu muito forte mesmo quando os grupos foram estratificados de acordo com a intensidade da depressão (Tabela 12 e 13).

Tabela 10 - Domínios do EQ-5D-5L de acordo com a ausência ou presença de depressão pelo questionário BECK-BDI.

Domínios do EQ-5D-5L	Sem depressão	Com depressão	p
	n = 26	n = 23	
Mobilidade	0,81 ± 0,9	1,35 ± 1,0	0,05
Cuidados pessoais	0,12 ± 0,6	0,52 ± 0,8	0,009*
Atividades habituais	0,35 ± 0,7	1 ± 1	0,005*
Dor e mal estar	0,7 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,042*
Ansiedade e depressão	0,4 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,10

Fonte: Dados do estudo.

Tabela 11 - Índices de utilidade do EQ-5D de acordo com a ausência ou presença de depressão pelo questionário BECK-BDI.

Índices de utilidade EQ-5D	Sem depressão	Com depressão	p
	n = 26	n = 23	
Alemanha	0,94 (0,88-1)	0,85 (0,77-0,92)	0,001
Holanda	0,89 (0,81-0,95)	0,75 (0,65-0,85)	0,001
Inglaterra	0,93 (0,93-1)	0,78 (0,69-0,88)	0,001
Estados Unidos	0,89 (0,78-1)	0,71 (0,60-0,84)	0,001
Índia	0,94 (0,85-1)	0,74 (0,67-0,90)	0,001
Itália	0,94 (0,85-1)	0,81 (0,69-0,89)	0,002
Romênia	0,95 (0,87-1)	0,83 (0,76-0,91)	0,001

Fonte: Dados do estudo.

Tabela 12 - Domínios do EQ-5D-5L de acordo com a intensidade de depressão pelo questionário BECK-BDI.

Domínios do EQ-5D-5L	Classificação BDI			P
	Normal	Leve/moderada	Moderada/severa	
	n=26	n=17	n=6	
	≤9 pontos	10-18 pontos	≥19-29 pontos	
Mobilidade	0,8 ± 0,9	1,2 ± 1,0	1,8 ± 1,0	0,060
Cuidados pessoais	0,1 ± 0,6	0,4 ± 0,7	1,0 ± 0,9	0,002*†
Atividades habituais	0,4 ± 0,7	0,9 ± 1,09	1,17 ± 0,8	0,012*†
Dor e mal estar	0,7 ± 0,8	1 ± 0,6	1,5 ± 1,2	0,090
Ansiedade e depressão	0,35 ± 0,7	0,4 ± 0,6	1,3 ± 0,8	0,014††

Fonte: Dados do estudo.

‡: Diferença entre grupos moderada/severa e leve/moderada; †: Diferença entre grupos moderada/severa e normal; *: Diferença entre grupos leve/moderada e normal.

Tabela 13 - Índices de utilidade do EQ-5D de acordo com a intensidade de depressão pelo questionário BECK-BDI.

Índices de utilidade EQ-5D	Classificação BDI			p
	Normal	Leve/moderada	Moderada/severa	
	n=26	n=17	n=6	
	≤9 pontos	10-18 pontos	≥19-29 pontos	
Alemanha	0,94 (0,90-1)	0,85 (0,79-0,92)	0,73 (0,63-0,85)	0,001 *†
Holanda	0,89 (0,80-0,95)	0,76 (0,73-0,85)	0,61 (0,52-0,75)	0,001 *†
Inglaterra	0,93 (0,80-1)	0,79 (0,75-0,88)	0,67 (0,50-0,78)	0,001 *†
Estados Unidos	0,89 (0,80-1)	0,72 (0,65-0,84)	0,56 (0,43-0,67)	0,001 *†
Índia	0,94 (0,90-1)	0,72 (0,73 -0,90)	0,64 (0,43-0,68)	0,001 *†
Itália	0,94 (0,90-1)	0,81 (0,75-0,90)	0,69 (0,52-0,82)	0,002 *†
Romênia	0,95 (0,90-1)	0,83 (0,80 -0,91)	0,75 (0,69-0,83)	0,002 *†

Fonte: Dados do estudo.

‡: Diferença entre grupos moderada/severa e normal; *: Diferença entre grupos leve/moderada e normal.

Nossos modelos com regressão logística simples mostraram que tanto a neuropatia periférica como o tempo de duração do diabetes foram variáveis associadas com a presença de depressão. A neuropatia periférica mostrou um *odds ratio* de 6,56 com intervalo de confiança 95% de (1,26 - 34,23); $p=0,026$; $R^2=0,12$ e $\beta=0,188$, indicando um risco maior que seis vezes de apresentar depressão nos pacientes com esta complicação. Já a duração do diabetes, por sua vez, apresentou *odds ratio* de 1,135 com intervalo de confiança 95% de (1,035 - 1,244); $p=0,007$; $R^2=0,18$ e $\beta=0,126$. Isso significa dizer que cada ano de duração do DM2 aumenta o risco de desenvolver depressão em 12%.

Os níveis de qualidade de vida foram fortemente associados aos níveis de vitamina D, tanto no que diz respeito aos domínios, quanto aos índices de utilidade do EQ-5D. Isto ocorreu quando consideramos os níveis de VD para a *Endocrine Society* e IOM (Tabela 14, 15, 16 e 17).

Tabela 14 - Domínios do EQ-5D-5L de acordo com a classificação da Vitamina D pela IOM.

Domínios do EQ-5D-5L	Classificação		p
	Deficiente	Normal	
	<20 ng/mL	≥20 ng/mL	
Mobilidade	2 ± 0,7	0,1 ± 1	0,030*
Cuidados pessoais	0,8 ± 1,3	0,2 ± 0,6	0,375
Atividades habituais	1,2 ± 1,1	0,6 ± 0,9	0,176

Dor e mal estar	$2 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,7$	0,004*
Ansiedade e depressão	$0,6 \pm 0,9$	$0,5 \pm 0,7$	0,810

Fonte: Dados do estudo.

IOM= *Institute of Medicine*

Tabela 15 - Índices de utilidade do EQ-5D de acordo com a classificação da Vitamina D pela IOM.

Índices de utilidade EQ-5D	Classificação		P
	Deficiente	Normal	
	<20 ng/mL	≥20 ng/mL	
Alemanha	0,81 (0,42-0,81)	0,91 (0,83-0,97)	0,022*
Holanda	0,76 (0,31-0,76)	0,83 (0,73-0,91)	0,071
Inglaterra	0,79 (0,44-0,79)	0,87 (0,76-0,94)	0,061
Estados Unidos	0,71 (0,28-0,71)	0,83 (0,69-0,94)	0,036*
Índia	0,73 (0,35-0,73)	0,85 (0,76-0,95)	0,020*
Itália	0,8 (0,38-0,80)	0,89 (0,79-0,95)	0,036*
Romênia	0,83 (0,64-0,83)	0,91 (0,83-0,95)	0,025*

Fonte: Dados do estudo.

IOM= *Institute of Medicine*

Tabela 16 - Domínios do EQ-5D-5L de acordo com a classificação da Vitamina D pela *Endocrino Society*.

Domínios do EQ-5D-5L	Classificação			P
	Deficiência	Insuficiência	Suficiência	
	<20 ng/mL	20 - 29,9 ng/mL	≥30 ng/mL	
Mobilidade	$2,00 \pm 0,71$	$0,95 \pm 1,02$	$0,96 \pm 0,93$	0,078
Cuidados pessoais	$0,80 \pm 1,30$	$0,33 \pm 0,66$	$0,17 \pm 0,58$	0,203
Atividades habituais	$1,20 \pm 1,10$	$0,52 \pm 0,98$	$0,65 \pm 0,78$	0,329
Dor e mal estar	$2,00 \pm 0,71$	$0,81 \pm 0,81$	$0,70 \pm 0,70$	0,004 $\mp$
Ansiedade e depressão	$0,60 \pm 0,89$	$0,57 \pm 0,81$	$0,39 \pm 0,66$	0,688

Fonte: Dados do estudo.

$\mp$: diferença entre grupos deficiente e insuficiente; $\pm$: diferença entre grupos deficiente e suficiente.

Tabela 17 - Índices de utilidade do EQ-5D de acordo com a classificação da Vitamina D pela *Endocrino Society*.

Índices de utilidade EQ-5D	Classificação			P
	Deficiência	Insuficiência	Suficiência	
	<20 ng/mL	20 - 29,9 ng/mL	≥30 ng/mL	
Alemanha	$0,81 \pm 0,39$	$0,92 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,12$	0,001 $\mp$
Holanda	$0,76 \pm 0,45$	$0,85 \pm 0,21$	$0,82 \pm 0,18$	0,009 $\mp$
Inglaterra	$0,79 \pm 0,35$	$0,87 \pm 0,19$	$0,87 \pm 0,17$	0,017 $\mp$
Estados Unidos	$0,71 \pm 0,43$	$0,81 \pm 0,29$	$0,83 \pm 0,22$	0,009 $\mp$
Índia	$0,73 \pm 0,38$	$0,86 \pm 0,21$	$0,85 \pm 0,15$	0,003 $\mp$
Itália	$0,8 \pm 0,42$	$0,89 \pm 0,2$	$0,89 \pm 0,14$	0,004 $\mp$
Romênia	$0,83 \pm 0,19$	$0,91 \pm 0,15$	$0,89 \pm 0,13$	0,018 $\mp$

Fonte: Dados do estudo.

$\mp$: diferença entre grupos deficiente e insuficiente; $\pm$: diferença entre grupos deficiente e suficiente.

Finalmente, os dados do estudo mostram que a VD só afeta a qualidade de vida quando os níveis são < 20 ng/mL.

7 DISCUSSÃO

Os achados do estudo em tela, demonstraram uma importante associação entre a presença de piores índices de QVRS e depressão em pacientes com doença renal diabética não dialíticos e Diabetes *Mellitus* tipo 2. Adicionalmente, níveis baixos de VD se associaram fortemente a pior QVRS. Isto particularmente ocorreu quando esses níveis estavam menores que 20 ng/mL. Resultados similares, têm sido encontrados em outras pesquisas que associaram menores índices de qualidade de vida relacionada à saúde com a presença de sintomas depressivos em pacientes com DRD (Hedayati *et al.*, 2006; Walter *et al.*, 2002; Dogan *et al.*, 2005; Drayer *et al.*, 2006; Turker *et al.*, 2006; Peng *et al.*, 2007; Watnick *et al.*, 2007; Kimmel, 2000). Entretanto, há poucos estudos em larga escala para avaliar a QVRS em pacientes com DRD que não estejam em tratamento dialítico, bem como descrevendo a evolução ao longo do tempo da QVRS.

Nesse sentido, vale destacar o estudo de Mujais *et al.* (2009), que através de uma avaliação prospectiva da QVRS em uma *coorte* de 1.186 pacientes com Doença renal crônica nos estágios III e IV ao iniciarem no estudo, demonstraram haver um elevado impacto da DRC de diferentes etiologias, na QVRS e o mesmo ocorreu entre os pacientes que apresentavam doença renal decorrente do diabetes (DRD).

Adicionalmente, esses autores observaram que no sexo feminino, e em pacientes com histórico de doenças cardiovasculares houve redução da QVRS. Além disso, as medidas basais de QVRS foram associadas ao grau de severidade da DRC. Nossos achados não encontraram associação entre a QVRS e essas três variáveis, talvez porque os pacientes do estudo de Mujais *et al.* (2009) apresentassem diferentes causas de DRC e nos pacientes com DRD, existiam pessoas que vivem com todos os tipos DM, inclusive DM1. Apesar daqueles autores terem utilizado um instrumento específico para pacientes que vivem com DRC, o *Kidney Disease Quality Of Life*, os domínios mais impactados foram os relacionados à funcionalidade física, similarmente aos domínios “cuidados pessoais” e “atividades habituais” relacionados em nosso estudo, com um instrumento genérico como o EuroQol.

É válido considerar que estudos sobre QVRS em pacientes com DRD geralmente avaliam a presença de sintomas depressivos e que a depressão nos pacientes com DRD resulta em decréscimo substancial na qualidade de vida e comprometimento funcional. (Peng *et al.*, 2007; Walters *et al.*, 2002). É bem estabelecido que a depressão pode resultar na regulação

positiva de mediadores inflamatórios, que podem contribuir para sintomas depressivos. (Musselman *et al.*, 2001; Capuron; Miller, 2004; Raison; Capuron; Miller, 2006; Miller; Maletic; Raison, 2009). Reforçando o mecanismo inflamatório, Tying *et al.* (2006) observaram melhora dos sintomas depressivos independente da melhora da condição médica em si ao realizarem o tratamento da condição inflamatória (tratamento da ativação de citocinas), isoladamente, sem uso de antidepressivos. Além disso, sintomas depressivos também podem ser uma manifestação da redução da qualidade de vida secundária à carga da doença e por mudanças resultantes na alocação de recursos que afetam a pessoa e sua família (Cannon *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020).

Todos os pacientes do nosso estudo, apresentam albuminúria severamente elevada, e são pacientes não dialíticos, entretanto, os níveis de albuminúria não foram associados a QVRS e depressão. Há estudos que relatam a albuminúria como um dos fatores biológicos que podem contribuir para o comprometimento da mobilidade e desse modo, repercutir com pior QVRS (Wolfgram *et al.*, 2017) e outros, associam a severidade da DRD pré-diálise, com aumento dos sintomas depressivos (Hedayati *et al.*, 2004). Em nosso estudo, todos os pacientes apresentaram albuminúria severamente elevada, provavelmente por esse motivo não foi possível encontrar correlação entre a depressão e os níveis de albuminúria.

Adicionalmente, a QVRS também foi fortemente associada aos níveis de vitamina D em pacientes com DRD e DM2. Uma pior QVRS tem sido associada há deficiência de vitamina D em pacientes que apresentam outras doenças crônicas (Ohta *et al.*, 2014; Aghamohammadzadeh *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2016). Ademais, tem sido relatada a associação da deficiência de Vitamina D em pacientes que vivem com DM2 (Alcubierre *et al.*, 2018) e em pacientes com DRD (Felício *et al.*, 2016) e alguns estudos observacionais identificaram que a deficiência de VD está inversamente associada com QVRS mental e física (Basaran *et al.*, 2007; Motsinger *et al.*, 2012; Anand *et al.*, 2011).

Entre os possíveis mecanismos pelo qual a deficiência de VD poderia comprometer a QVRS, no que se relaciona ao funcionamento físico, sabe-se que existem receptores de vitamina D no cerebelo, e esta é uma área fundamental para a mobilidade, marcha e equilíbrio (Eyles *et al.*, 2005). A ativação dos receptores de VD nas fibras musculares, é um dos mecanismos propostos para o crescimento muscular (Boonen *et al.*, 2006; Pfeifer *et al.*, 2001). A deficiência de VD no tecido muscular pode impactar na velocidade de contração muscular, força muscular, e crescimento celular, assim a deficiência de vitamina D poderia piorar o funcionamento físico e depressão (Fernandes de Abreu; Eyles; Feron, 2009).

Também na população geral, a deficiência de VD tem sido associada a atrofia muscular, dor musculoesquelética e pior função física (Hounston *et al.*, 2007). Corroborando a importância da VD no músculo, estudos com biópsia muscular e de imagem, demonstraram haver atrofia muscular associada a deficiência de VD (Bischoff *et al.*, 2003).

A importância dos domínios avaliados pelo EQ-5D-5L é diferente entre as populações de diferentes países. Como exemplo, entre estudos similares, como no de Souza *et al.* (2022), a dimensão mobilidade foi a mais impactada pela suplementação de VD. Já no estudo de Raymakers *et al.* (2018), realizado na Irlanda, o maior impacto foi no domínio ansiedade e depressão. Ambos tiveram melhora da QVRS após suplementação de VD em pacientes que vivem com DM1. Para minimizar essas diferenças, alguns países já utilizam a unificação dos domínios do EQ-5D, o Índice EQ-5D, o que tem sido fundamental para a análise de QVRS através desse instrumento. Portanto, além da validação tradicional do método (que ocorreu no Brasil em 2015, segundo Santos *et al.*, 2016), há necessidade de estudo populacional para estabelecer o “poder” de cada domínio para a população brasileira.

Entretanto, nossos achados sobre QVRS foram reforçados quando utilizou-se os índice EQ de outros países com os mais diversos IDH's, o que concede bastante consistência aos nossos resultados.

No Brasil, apenas o EQ-5D-3L é validado, entretanto esse não é suficientemente sensível para detectar pequenos problemas e/ou mudanças na saúde, o que dificulta analisar pessoas com problemas de saúde leves, e é denominada efeito teto (*ceiling effect*), acontecendo quando uma alta proporção de indivíduos relatam saúde perfeita, ou seja, não indicam problemas em nenhuma das dimensões (Menezes, 2014).

Não houve, em nosso estudo, relação entre deficiência de Vitamina D e a prevalência de depressão, nesse grupo de pacientes. O que difere em relação a outros estudos, pois relataram que níveis mais baixos de 25 (OH) D sérica estão significativamente associados à depressão em pacientes com DRD (Wilkins *et al.*, 2006; Jorde *et al.*, 2006; Eskandari *et al.* 2007; Hoogendijk *et al.*, 2008). Adicionalmente, dados do estudo BrazDiab1SG, em pacientes que vivem com DM1, conforme descrito por Felício *et al.* (2015), “os pacientes da região Norte/Nordeste referiam menor frequência de ansiedade-depressão em comparação com todas as regiões do país” e nessa pesquisa, os achados não foram totalmente explicados pelos níveis de HbA1c ou outras variáveis examinadas.

Jhee *et al.* (2017) demonstraram alta prevalência de deficiência de vitamina D e depressão em pacientes com DRD e com DRC de outras etiologias. Na análise de regressão

logística multivariada, mostraram, que a deficiência de vitamina D seria um preditor independente, significativo de depressão. Os níveis médios de vitamina D eram de 19,1 ng/mL. Em contrapartida, em nosso estudo, os níveis médios de VD foram de 29,2 ng/mL.

Vale ressaltar que, ainda no estudo de Jhee *et al.* (2017), em uma análise de subgrupos, com pacientes idosos (idade ≥ 65 anos), que vivem com DM e com baixo índice EQ5D, não foi encontrada associação entre deficiência de vitamina D e depressão em pacientes com DRD, corroborando com nossos achados. Isso também poderia ser explicado pela redução da qualidade de vida secundária à carga da própria doença, por mudanças resultantes na alocação de recursos que afetam a pessoa e sua família (Cannon *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020), entre outros fatores relacionados a essa faixa etária.

De todo modo, quando a hipovitaminose é apontada como causa de alguma condição clínica, deve-se levar em consideração a exposição a luz solar para a síntese cutânea da VD, e isso envolve a região geográfica. Na região norte do Brasil, onde foi realizado nosso estudo, o clima é equatorial, com temperaturas em torno de 25°C, com sol o ano todo, úmido com 1 a 3 meses secos, por isso a necessidade do uso de roupas mais arejadas e mais exposição de áreas do corpo ao sol (IBGE, 2002).

Vale ressaltar ainda, que nossos achados em relação a VD e depressão podem ser explicados pelo fato de que a avaliação foi transversal. Além disso, o nível médio de VD da nossa amostra foi alto (29,2 ng/mL), considerado como normal pela IOM e próximo de suficiente pela *Endocrine Society*. Isto pode ser explicado pela nossa região de clima equatorial e maior exposição a luz solar. No entanto, a relação entre VD e depressão ainda não está bem definida na literatura.

Por último, a análise de regressão linear simples mostra que tanto a neuropatia diabética periférica como tempo de duração do diabetes, foram altamente significativos na elevação do risco de depressão dos pacientes que vivem com doença renal diabética, em nosso estudo. A neuropatia indicou uma chance seis vezes maior. E o tempo de diabetes, leva a um acréscimo de 12% no risco anual desses pacientes desenvolverem depressão.

Um estudo de revisão apresentou a relação entre a dor neuropática e depressão, que relatou, o papel da Neuroglia na dor neuropática e também na depressão, sem explicações conclusivas sobre os mecanismos envolvidos (Qianqian *et al.*, 2021). D'Amato *et al.* (2016) avaliaram, entre outras variáveis, o efeito da polineuropatia diabética na depressão, utilizando o inventário de depressão de Beck e concluíram que a polineuropatia diabética dolorosa é

associada a depressão, e nesses casos, reportaram que presença de dor aumenta a gravidade da depressão.

Há relatos de estudos que avaliaram fatores de risco para depressão em pacientes que vivem com diabetes, porém, poucos incluíram a análise do tempo vivido com DM. A pesquisa de Almeida *et al.* (2016) demonstrou essa associação entre homens idosos. Até onde temos conhecimento, não encontramos estudos que demonstrassem o tempo vivido com diabetes *mellitus* tipo 2, como um fator de risco para depressão em pacientes com DRD.

As complicações crônicas microvasculares do DM costumam aparecer após algum tempo de doença, e geralmente coexistem em um mesmo paciente, nesse sentido, o tempo vivido com a DM seria um fator de risco por cursar com maior vulnerabilidade dos pacientes a essas condições físicas (Solomon *et al.*, 2017; Pop-Busui *et al.*, 2017).

Pesquisas envolvendo a suplementação de VD demonstram melhoras nas fibras musculares, assim como na função dos membros inferiores Sato *et al.* (2005). Adicionalmente, Hounston *et al.* (2007) observaram melhora significativa na dimensão mobilidade do EQ-5D após suplementação de VD na população geral. Outras pesquisas clínicas randomizados e meta-análises mostraram que a suplementação VD diminui o risco de quedas e fraturas em idosos (Flicker *et al.*, 2005; Broe *et al.*, 2007; Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004).

Entendemos que são necessários mais estudos em pacientes que vivem com Diabetes *Mellitus* tipo 2 e DRD para avaliarem a associação entre deficiência de vitamina D, QVRS e depressão, bem como, ensaios clínicos randomizado com suplementação de VD para investigar a ação dessa substância na QVRS e depressão, nesse grupo de pacientes.

Em um estudo do nosso grupo de pesquisa De Souza *et al.* (2022), estudaram a associação da VD e QVRS através do questionário EQ-5D em pacientes com DM1 e os resultados sugeriram melhora na qualidade de vida, em especial no domínio mobilidade desses pacientes, após administração de altas doses de colecalciferol em relação as condições basais. Esse estudo não avaliou depressão. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, visando avaliar a ação de altas doses de VD na QVRS e depressão em pacientes que vivem com DM2 e DRD, está sendo desenvolvido em nosso serviço de pesquisa, na UFPA.

Em relação as limitações do nosso estudo, destacam-se o fato de que os pacientes não foram submetidos a uma avaliação com especialista em saúde mental, o diagnóstico de depressão foi autorreferido através do IDB.

Também é importante salientar que não temos conhecimento, até o presente momento, de nenhum estudo que tenha feito a associação da qualidade de vida, fator de risco de depressão, níveis de vitamina D com pacientes que tenham DM2 e DRD, o que evidencia ainda mais a necessidade de mais pesquisa acerca desse tema.

8 CONCLUSÃO

Os achados do nosso estudo demonstraram uma importante associação entre a presença de depressão avaliada pelo Inventário de depressão de Beck e a QVRS em pacientes com Doença renal diabética e Diabetes *Mellitus* tipo 2. Esses pacientes apresentam albuminúria severamente elevada e não recebem tratamento dialítico. Adicionalmente, a QVRS também foi fortemente associada aos níveis de vitamina D, o que não aconteceu em relação a prevalência de depressão, nesse grupo de pacientes. Estes dados podem sugerir a hipótese de que níveis reduzidos de vitamina D poderiam piorar diretamente a QVRS, por diferentes mecanismos, e consequentemente aumentar indiretamente o risco de depressão em pacientes com DRD e DM2.

Além disso, análise de regressão linear simples mostrou que tanto a neuropatia diabética periférica como tempo de duração do diabetes, foram altamente significativos na elevação do risco de depressão nos pacientes que vivem com doença renal diabética. A chance de depressão foi seis vezes maior nos pacientes com a presença da neuropatia, bem como o risco anual foi aumentado em 12% para cada ano de duração do DM2.

REFERÊNCIAS

ABOLFOTOUH, M.; KAMAL, M.M.; EL-BOURGY, M.D.; MOHAMED, S.G. *Quality of life and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes and the impact of an education intervention. International Journal of General Medicine*, p. 141-152. V. 4, fev. 2011.

Disponível em:

<https://www.dovepress.com/quality-of-life-and-glycemic-control-in-adolescents-with-type-1-diabet-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM>. Acesso em: 12/12/2023

American Diabetes Association Professional Practice Committee; 14. *Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care* 1 p. 208-231.

V.45. January 2022 Disponível em:

https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S208/138922/14-Children-and-Adolescents-Standards-of-Medical Acesso em: 13/12/2023

American Diabetes Association; 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care* 1. p. 19-40. V 46. January 2023. Disponível em:

https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S19/148056/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes Acesso em: 14/12/2023

American Diabetes Association; 8. *Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care* 1 p. 128-139. V. 46. January 2023. Disponível em:

https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S128/148043/8-Obesity-and-Weight-Management-for-the-Prevention Acesso em: 16/12/2023

American Diabetes Association, 11. *Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care* 1. P. 191-202. V. 46. January 2023.

Disponível em:

https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S191/148040/11-Chronic-Kidney-Disease-and-Risk-Management Acesso em: 11/12/2023

American Diabetes Association. Professional Practice Committee; 11. *Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care* 1 p. 219-230. V. 47. January 2024. Disponível em:

https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S219/153938/11-Chronic-Kidney-Disease-and-Risk-Management. Acesso em: 10/12/2023

AFKARIAN, M.; SACHS, M.C.; KESTENBAUM, B.; HIRSCH, I.B.; TUTTLE, K.R.; HIMMELFARB, J.; DE BOER, I.H. *Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. Journal of the American Society of Nephrology*, p. 302–308, v. 24, n. 2, 29 jan. 2013. Disponível em:

https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2013/02000/kidney_disease_and_increased_mortality_risk_in.18.aspx Acesso em: 15/12/2023

AFKARIAN, M.; ZELNICK, L.R.; HALL, Y.N.; HEAGERTY, P.J.; TUTTLE, K.; WEISS, N.S.; DE BOER, I.H. *Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With*

Diabetes, 1988-2014. JAMA, p. 602-610 v. 316, n. 6, 9 ago. 2016. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2542635> Acesso em:13/12/2023

AGHAMOHAMMADZADEH, N.; DOLATKHAH, N.; HASHEMIAN, M.; SHAKOURI, S.K.; HASANPOUR, S. *The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D and blood pressure and quality of life in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus compared with healthy subjects. Caspian J Intern Med*. P. 267-277. V. 3. 2020. Disponível em: <http://caspijim.com/article-1-1914-en.html> Acesso em:12/12/2023

AGUIAR, C.C.T.; VIEIRA, A.P.; CARVALHO, A.F.; MONTENEGRO-JUNIOR, R.M. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, p. 931-939, v. 52, n. 6, ago. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/py3MYBYBv4M8KCFcKBj4WTwz/abstract/?lang=pt> Acesso em:13/12/2023

ALAM, F. A.; FAWWAD, A.; SHAHEEN, F.; TAHIR, B.; BASIT, A.; MALIK, R.A. *Improvement in Neuropathy Specific Quality of Life in Patients with Diabetes after Vitamin D Supplementation. Journal of Diabetes Research*. P. 1-7. v. 2017. dez. 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2017/7928083/> Acesso em: 10/12/2023

ALCUBIERRE, N.; CASTELBLANCO, E.; MARTÍNEZ-ALONSO, M.; GRANADO-CASAS, M.; ESQUERDA, A.; TRAVESET, A.; MARTINEZ-GONZALEZ, D.; FRANCH-NADAL, J.; MAURICIO, D. *Vitamin D deficiency is associated with poorer satisfaction with diabetes-related treatment and quality of life in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional Study. Health and Quality of Life Outcomes*, p. 44 v. 16, n. 1, dez. 2018. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-018-0873-3> Acesso em:18/12/2023

ALMEIDA, O.P.; MCCAUL, K.; HANKEY, G.J.; YEAP, B.B.; GOLLEDGE, J.; NORMAN, P.E.; FLICKER, L. *Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health In Men Study (HIMS). Maturitas*. P. 3-9. V. 86. 2016. Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(16\)30003-2/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(16)30003-2/fulltext) Acesso em: 11/12/2023

ALPERT, J. E.; BIGGS, M.M.; DAVIS, L.; SHORES-WILSON, K.; HARLAN, W.R.; SCHNEIDER, G.W.; FORD, A.L.; FARABAUGH, A.; STEGMAN, D.; RITZ, A.L.; HUSAIN, M.M.; MACLEOD, L.; WISNIEWSKI, S.R.; RUSH, A.J.; *STAR*D INVESTIGATORS. Enrolling research subjects from clinical practice: Ethical and procedural issues in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) trial. Psychiatry Research*, p. 193-200, v. 141, n. 2, fev. 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178105002696?via%3Dihub> Acesso em:15/12/2023

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; AMERICAN. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. [s.l.] American Psychiatric Publishing, 1994. Disponível em: https://psycnet.apa.org/record/1994-97698-000* Acesso em:14/12/2023

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5**. [s.l.] Artmed Editora, 2014. Disponível em:

[https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf](https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf) Acesso em: 10/12/2023

ANAND, S.; KAYSEN, G.A.; CHERTOW, G.M.; JOHANSEN, K.L.; GRIMES, B.; DALRYMPLE, L.S.; KURELLA, T. M. *Vitamin D deficiency, self-reported physical activity and health-related quality of life: the Comprehensive Dialysis Study. Nephrology Dialysis Transplantation*, p. 3683–3688, v. 26, n. 11, nov. 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/26/11/3683/1829564?login=false> Acesso em: 12/12/2023

ANDERSON, R. J., FREEDLAND, K.E.; CLOUSE, R.E.; LUSTMAN, P.J. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes care*, p. 1069–78, v. 24, n. 6, 2001. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/24/6/1069/22483/The-Prevalence-of-Comorbid-Depression-in-Adults> Acesso em: 15/12/2023

ARREDONDO, A.; AZAR, A.; RECAMÁN, A. L. *Diabetes, a global public health challenge with a high epidemiological and economic burden on health systems in Latin America. Global Public Health*, p. 780–787, v. 13, n. 7, 27 abr. 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17441692.2017.1316414> Acesso em: 18/12/2023

BAILEY, C. J.; DAY, C. *Treatment of type 2 diabetes: future approaches. British Medical Bulletin*, p. 123–137, v. 126, n. 1, 1 jun. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/bmb/article/126/1/123/4975750?login=false> Acesso em: 11/12/2023

BARBARAWI, M.; ZAYED, Y.; BARBARAWI, O.; BALA, A.; ALABDOUH, A.; GAKHAL, I.; RIZK, F.; ALKASASBEH, M.; BACHUWA, G.; MANSON, J.E. *Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, p. 2857–2868 v. 105, n. 8, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/8/2857/5850844?login=false> Acesso em: 10/12/2023

BAREFOOT, J. C.; BURG, M.M.; CARNEY, R.M.; CORNELL, C.E.; CZAJKOWSKI, S.M.; FREEDLAND, K.E.; HOSKING, J.D.; KHATRI, P.; PITULA, C.R.; SHEPS, D. *Aspects of Social Support Associated With Depression at Hospitalization and Follow-up Assessment Among Cardiac Patients. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, p. 404–412, v. 23, n. 6, nov. 2003. Disponível em: https://journals.lww.com/jcrjournal/abstract/2003/11000/aspects_of_social_support_associated_with.2.aspx Acesso em: 13/12/2023

BASARAN, S.; GUZEL, R.; COSKUN-BENLIDA, Y.I. I.; GULER-UYSAI, F. *Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. Quality of Life Research*, p. 1491–1499, v. 16, n. 9, 9 out. 2007. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-007-9257-6> Acesso em: 19/12/2023

BECK, A. T.; WARD, C.H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. *An Inventory for Measuring Depression. Archives of General Psychiatry*, p. 561–571, v. 4, n. 6, 1 jun. 1961.

Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/487993>
Acesso em: 16/12/2023

BJORNSTAD, P.; DREWS, K.L.; CAPRIO, S.; GUBITOSI-KLUG, R.; NATHAN, D.M.; TEFALDET, B.; TRYGGESTAD, J.; WHITE, N.H.; ZEITLER, P.; *TODAY STUDY GROUP*. *Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes*. **New England Journal of Medicine**, p. 416–426, v. 385, n. 5, 29 jul. 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100165> Acesso em: 10/12/2023

BLUMENFIELD, M.; LEVY, N.B.; SPINOWITZ, B.; CHARYTAN, C.; BEASLEY, C.M. JR.; DUBEY, A.K.; SOLOMON, R.J.; TODD, R.; GOODMAN, A.; BERGSTROM, R.F. *Fluoxetine in Depressed Patients on Dialysis*. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, p. 71–80, v. 27, n. 1, p. 71–80, mar. 1997. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2190/WQ33-M54T-XN7L-V8MX> Acesso em: 12/12/2023

BISCHOFF, H.A.; STÄHELIN, H.B.; DICK, W.; AKOS, R.; KNECHT, M.; SALIS, C.; NEBIKER, M.; THEILER, R.; PFEIFER, M.; BEGEROW, B.; LEW, R.A.; CONZELMANN, M. *Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial*. **J Bone Miner Res**. P. 343–351, v. 18, 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/jbmr/article/18/2/343/7592581?login=false> Acesso em: 13/12/2023

BISCHOFF-FERRARI, H.A.; DAWSON-HUGHES, B.; WILLETT, W.C.; STAEHELIN, H.B.; BAZEMORE, M.G.; ZEE, R.Y.; WONG, J.B. *Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis*. **JAMA**. P. 1999–2006. V. 16, 2004. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/198636> Acesso em: 11/12/2023

BONAKDARAN, S.; VARASTEHE, A.R. *Correlation between serum 25 hydroxy vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients*. **PubMed**, p. 509–14, v. 30, n. 4, 1 abr. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370277/> Acesso em: 16/12/2023

BONNET, F.; IRVING, K.; TERRA, J.L.; NONY, P.; BERTHEZÈNE, F.; MOULIN, P. *Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease*. **Atherosclerosis**, p. 339–344, v. 178, n. 2, fev. 2005. Disponível em: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(04\)00468-X/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(04)00468-X/abstract) Acesso em: 10/12/2023

BOULWARE, L. E.; LIU, Y.; FINK, N.E.; CORESH, J.; FORD, D.E.; KLAG, M.J.; POWE, N.R. *Temporal Relation among Depression Symptoms, Cardiovascular Disease Events, and Mortality in End-Stage Renal Disease: Contribution of Reverse Causality*. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, p. 496–504, v. 1, n. 3, 1 mar. 2006. Disponível em: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2006/05000/temporal_relation_among_depression_symptoms.24.aspx Acesso em: 19/12/2023

BROWNLEE, M.; AIELLO, L. P.; COOPER, M. E. *Complications of diabetes mellitus*. **Williams textbook of endocrinology**. 11ª edição, Philadelphia: W. B. Saunders. p. 1417-501. 2008. Disponível em:

<https://research.monash.edu/en/publications/complications-of-diabetes-mellitus> Acesso em:12/12/2023

BROWNBIDGE, G.; FIELDING, D. M. *Psychosocial adjustment and adherence to dialysis treatment regimes. **Pediatric Nephrology***, p. 744–749, v. 8, n. 6dez. 1994. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00869109> Acesso em:14/12/2023

BROE, K.E.; CHEN, T.C.; WEINBERG, J.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; HOLICK, M.F.; KIEL, D.P. *A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. **J Am Geriatr Soc.*** P. 234-239, v. 50, 2007. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x> Acesso em:16/12/2023

BUTLER, J.; LEONARD, B. E. *The Platelet Serotonergic System in Depression and Following Sertraline Treatment. **International Clinical Psychopharmacology***, p. 343–347, v. 3, n. 4, out. 1988. Disponível em: https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/abstract/1988/10000/the_platelet_serotonergic_system_in_depression_and.5.aspx Acesso em:13/12/2023

BURTON, H. J.; KLINE, S.A.; LINDSAY, R.M.; HEIDENHEIM, A.P. *The relationship of depression to survival in chronic renal failure. **Psychosomatic Medicine***, p. 261–269, v. 48, n. 3, 1 mar. 1986. Disponível em: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/abstract/1986/03000/the_relationship_of_depression_to_survival_in.11.aspx Acesso em: 10/12/2023

CANNON, A.; HANDELSMAN, Y.; HEILE, M.; SHANNON, M. *Burden of Illness in Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy***, p. S5–S13v. 24, set. 2018. Disponível em: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2018.24.9-a.s5> Acesso em: 19/12/2023

CANTO-COSTA, M. H.S.; KUNII, I.; HAUACHE, O. M. *Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, p. 91–98, v. 39, n. 1, 1 jan. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/bjmb/a/kHSPpSRC5gHpyFvSfHwmpbH/?lang=en> Acesso em: 19/12/2023

CAPURON, L.; MILLER, A. H. *Cytokines and psychopathology: Lessons from interferon-α. **Biological Psychiatry***, p. 819–824, v. 56, n. 11, dez. 2004. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(04\)00187-8/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(04)00187-8/abstract) Acesso em: 11/12/2023

CARNEY, R. M.; BLUMENTHAL, J.A.; STEIN, P.K.; WATKINS, L.; CATELLIER, D.; BERKMAN, L.F.; CZAJKOWSKI, S.M.; O'CONNOR, C.; STONE, P.H.; FREEDLAND, K.E. *Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. **Circulation***, p. 2024–2028, v. 104, n. 17, 23 out. 2001. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc4201.097834> Acesso em:12/12/2023

CHAKHTOURA, M.; AZAR, S. T. *The Role of Vitamin D Deficiency in the Incidence, Progression, and Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. **International Journal of***

Endocrinology, p. 1–10, v. 2013, 2013. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610375/> Acesso em:13/12/2023

CHERNEY, D.Z.; PERKINS, B.A.; SOLEYMANLOU, N.; MAIONE, M.; LAI, V.; LEE, A.; FAGAN, N.M.; WOERLE, H.J.; JOHANSEN, O.E.; BROEDL, U.C.; VON EYNATTEN, M. *Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus*. **Circulation**. P. 587- 597 v. 129, 2014. Disponível em:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>. Acesso em:20/02/2024

CHIU, K. C.; CHUANG, L.-M.; YOON, C. *Comparison of Measured and Estimated Indices of Insulin Sensitivity and β Cell Function: Impact of Ethnicity on Insulin Sensitivity and β Cell Function in Glucose-Tolerant and Normotensive Subject*. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. 1620–1625, v. 86, n. 4, mar. 2001. Disponível em:
<https://academic.oup.com/jcem/article/86/4/1620/2848455> Acesso em:16/12/2023

CKD-EPI Equations for Glomerular Filtration Rate (GFR). Disponível em:
<https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>.
 Acesso em:14/12/2023

CLARKE, P.; GRAY, A.; HOLMAN, R. *Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62)*. **Medical Decision Making**, p. 340–349, v. 22, n. 4, 1 ago. 2002. Disponível em:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X0202200412> Acesso em: 10/12/2023

CLOUSE, R. E.; LUSTMAN, P.J.; FREEDLAND, K.E.; GRIFFITH, L.S.; MCGILL, J.B.; CARNEY, R.M. *Depression and Coronary Heart Disease in Women With Diabetes*. **Psychosomatic Medicine**, p. 376–383, v. 65, n. 3, maio 2003. Disponível em:
https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/abstract/2003/05000/depression_and_coronary_heart_disease_in_women.9.aspx Acesso em:15/12/2023

COHEN, L. M.; TESSIER, E.G.; GERMAIN, M.J.; LEVY, N.B. *Update on Psychotropic Medication Use in Renal Disease*. **Psychosomatics**, p. 34–48, v. 45, n. 1, mar. 2004. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033318204702182?via%3Dihub> Acesso em:12/12/2023

COHEN, S. D.; NORRIS, L.; ACQUAVIVA, K.; PETERSON, R.A.; KIMMEL, P.L. *Screening, Diagnosis, and Treatment of Depression in Patients with End-Stage Renal Disease*. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, p. 1332–1342, v. 2, n. 6, 17 out. 2007. Disponível em:
https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2007/11000/screening,_diagnosis,_and_treatment_of_depression.36.aspx Acesso em:13/12/2023

COHEN, S. D.; SHARMA, T.; ACQUAVIVA, K.; PETERSON, R.A.; PATEL, S.S.; KIMMEL, P.L. *Social support and chronic kidney disease: an update*. **Advances in Chronic Kidney Disease**, p. 335–344, v. 14, n. 4, 1 out. 2007. Disponível em:
[https://www.akdh.org/article/S1548-5595\(07\)00061-4/fulltext](https://www.akdh.org/article/S1548-5595(07)00061-4/fulltext) Acesso em: 11/12/2023

COHEN, S.D.; PERKINS, V.; KIMMEL, P.L. *Psychosocial issues in ESRD patients. In: Daugirdas, J.; Ing, T., editors. Handbook of Dialysis. Boston, MA: Little Brown; p. 455-461.2007. Acesso em:16/12/2023*

COLLARD, D.; BROUWER, T.F.; PETERS, R.J.G.; VOGT, L.; VAN DEN BORN, B.H. *Creatinine Rise During Blood Pressure Therapy and the Risk of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Hypertension*, p. 1337–1344v. 72, n. 6,dez. 2018. Disponivel em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11944> Acesso em:14/12/2023

COONS, S. J.; RAO, S.; KEININGER, D.L.; HAYS, R.D. *A Comparative Review of Generic Quality-of-Life Instruments. PharmacoEconomics*, p. 13–35, v. 17, n. 1, jan. 2000. Disponivel em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200017010-00002> Acesso em: 10/12/2023

CORESH, J.; TURIN, T.C.; MATSUSHITA, K.; SANG, Y.; BALLEW, S.H.; APPEL, L.J.; ARIMA, H.; CHADBAN, S.J.; CIRILLO, M.; DJURDJEV, O.; GREEN, J.A.; HEINE, G.H.; INKER, L.A.; IRIE, F.; ISHANI, A.; IX, J.H.; KOVESDY, C.P.; MARKS, A.; OHKUBO, T.; SHALEV V, SHANKAR A, WEN CP, DE JONG PE, ISEKI K, STENGEL B, GANSEVOORT, R.T.; LEVEY, A.S. *Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. JAMA*, p. 2518–2531. v. 311, n. 24, 25 jun. 2014. Disponivel em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1878665> Acesso em:13/12/2023

CRAVEN, J. L.; RODIN, G. M.; LITTLEFIELD, C. *The Beck Depression Inventory as a Screening Device for Major Depression in Renal Dialysis Patients. The International Journal of Psychiatry in Medicine*, p. 365–374. v. 18, n. 4, dez. 1989. Disponivel em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2190/M1TX-V1EJ-E43L-RKLF> Acesso em:12/12/2023

CUKOR, D.; PETERSON, R.A.; COHEN, S.D.; KIMMEL, P.L. *Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. Nature Clinical Practice Nephrology*, p. 678–687, v. 2, n. 12, dez. 2006. Disponivel em: <https://www.nature.com/articles/ncpneph0359> Acesso em: 10/12/2023

CUKOR, D. *Use of Cognitive Behavioral Therapy to Treat Depression Among Patients on Hemodialysis. Psychiatric Services*, v. 58, n. 5, p. 711–712, maio 2007. Disponivel em: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2007.58.5.711> Acesso em:18/12/2023

DANEKER, B.; KIMMEL, P.L.; RANICH, T.; PETERSON, R.A. *Depression and marital dissatisfaction in patients with end-stage renal disease and in their spouses. American Journal of Kidney Diseases*, v. 38, n. 4, p. 839–846, out. 2001. Disponivel em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(01\)92470-9/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(01)92470-9/abstract) Acesso em: 19/12/2023

D'AMATO, C.; MORGANTI, R.; GRECO, C.; DI GENNARO, F.; CACCIOTTI, L.; LONGO, S.; MATALUNI, G.; LAURO, D.; MARFIA, G.A.; SPALLONE, V. *Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. Diab Vasc Dis Res*. P. 418-428, v. 3, 2016. Disponivel em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1479164116653240> Acesso em:14/12/2023

DALTON, S. O.; JOHANSEN, C.; MELLEMKJAER, L.; NØRGÅRD, B.; SØRENSEN, H.T.; OLSEN, J.H. *Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. Archives of Internal Medicine*, p. 59-64, v. 163, n. 1, 13 jan. 2003. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/214901> Acesso em: 11/12/2023

DELGADO, C.; BAWEJA, M.; CREWS, D.C.; ENEANYA, N.D.; GADEGBEKU, C.A.; INKER, L.A.; MENDU, M.L.; MILLER, W.G.; MOXEY-MIMS, M.M.; ROBERTS, G.V.; ST PETER, W.L.; WARFIELD, C.; POWE, N.R. *A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. American Journal of Kidney Diseases*, p. 268-288, v. 79, set. 2022. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(21\)00828-3/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(21)00828-3/fulltext) Acesso em: 13/12/2023

DE BOER, I. H.; RUE, T.C.; HALL, Y.N.; HEAGERTY, P.J.; WEISS, N.S.; HIMMELFARB, J. *Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States. JAMA*, p.2532-2539. v. 305, n. 24, 22 jun. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731378/> Acesso em: 12/12/2023

DE BOER, I. H.; SACH, S.M.C.; CLEARY, P.A.; HOOFNAGLE, A.N.; LACHIN, J.M.; MOLITCH, M.E.; STEFFES, M.W.; SUN, W.; ZINMAN, B.; BRUNZELL, J. *Circulating Vitamin D Metabolites and Kidney Disease in Type 1 Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, p. 4780-4788, v. 97, n. 12, 1 dez. 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/12/4780/2536686?login=false> Acesso em: 10/12/2023

DEFRONZO, R. A. *Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. Diabetes Reviews*. v. 3, n. 3, p.510-64. 1995. Disponível em: <https://scholars.uthscsa.edu/en/publications/diabetic-nephropathy-etiological-and-therapeutic-considerations> Acesso em: 17/12/2023

DELLA MANNA, T. D. *Not every diabetic child has type 1 diabetes mellitus. Jornal de Pediatria*, p. 178-183, v. 83, nov. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/QWJDhpwNgcCh8TrqqBTxf8G/?lang=en> Acesso em: 19/12/2023

DELANAYE, P.; GLASSOCK, R.J.; POTTET, H.; RULE, A.D. *An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. The Clinical biochemist. Reviews*, v. 37, n. 1, p. 17-26, feb. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810758/> Acesso em: 14/12/2023

DEMIR, S.; NAWROTH, P.P.; HERZIG, S.; EKIM ÜSTÜNEL, B. *Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. Advanced Science*, p. 1-23, v. 8, n. 18, 28 jul. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202100275> Acesso em: 15/12/2023

DE FERRANTI, S. D.; DE BOER, I.H.; FONSECA, V.; FOX, C.S.; GOLDEN, S.H.; LAVIE, C.J.; MAGGE, S.N.; MARX, N.; MCGUIRE, D.K.; ORCHARD, T.J.; ZINMAN, B.; ECKEL, R.H. *Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. **Diabetes Care***, p. 2843–2863, v. 37, n. 10, 11 ago. 2014. Disponível em:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000034> Acesso em: 11/12/2023

DIAZ, V. A.; MAINOUS, A.G. 3RD.; CAREK, P.J.; WESSELL, A.M.; EVERETT, C.J. *The Association of Vitamin D Deficiency and Insufficiency with Diabetic Nephropathy: Implications for Health Disparities. **The Journal of the American Board of Family Medicine***, p. 521–527, v. 22, n. 5, 1 set. 2009. Disponível em:

<https://www.jabfm.org/content/22/5/521> Acesso em: 13/12/2023

DIMATTEO, M. R.; LEPPER, H. S.; CROGHAN, T. W. *Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment. **Archives of Internal Medicine***, p. 2101–2107, v. 160, n. 14, 24 jul. 2000. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485411> Acesso em: 12/12/2023

DIRKS, N. F.; ACKERMANS, M.T.; LIPS, P.; DE JONGH, R.T.; VERVLOET, M.G.; DE JONGE, R.; HEIJBOER, A.C. *The when, what & how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine. **Nutrients**, [s. l.]. p. 1–16. v. 10, n. 42018. Disponível em:*

<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/4/482> Acesso em: 10/12/2023

DOGAN, E.; ERKOC, R.; ERYONUCU, B.; SAYARLIOGLU, H.; AGARGUN, M.Y. *Relation Between Depression, Some Laboratory Parameters, and Quality of Life in Hemodialysis Patients. **Renal Failure***, v. 27, n. 6, p. 695–699, jan. 2005. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08860220500242728> Acesso em: 15/12/2023

DRAYER, R. A.; PIRAINO, B.; REYNOLDS, C.F. 3RD.; HOUCK, P.R.; MAZUMDAR, S.; BERNARDINI, J.; SHEAR, M.K.; ROLLMAN, B.L. *Characteristics of depression in hemodialysis patients: symptoms, quality of life and mortality risk. **General Hospital Psychiatry***, v. 28, n. 4, p. 306–312, jul. 2006. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016383430600048X?via%3Dihub> Acesso em: 14/12/2023

DRECHSLER, C.; PILZ, S.; OBERMAYER-PIETSCH, B.; VERDUIJN, M.; TOMASCHITZ, A.; KRANE, V.; ESPE, K.; DEKKER, F.; BRANDENBURG, V.; MÄRZ, W.; RITZ, E.; WANNER, C. *Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. **European Heart Journal***, p. 2253–2261. v. 31, n. 18, 5 ago. 2010. Disponível em:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/31/18/2253/483679?login=false> Acesso em: 16/12/2023

DRECHSLER, C.; VERDUIJN, M.; PILZ, S.; DEKKER, F.W.; KREDIET, R.T.; RITZ, E.; WANNER, C.; BOESCHOTEN, E.W.; BRANDENBURG, V.; *NECOSAD STUDY GROUP. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. **Nephrology Dialysis Transplantation***, p. 1024–1032, v. 26, n. 3, 14 out.

2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/26/3/1024/1839856?login=false>
Acesso em:13/12/2023

DUARTE, P. S.; CICONELLI, R. M. Instrumentos para a avaliação da qualidade de vida: genéricos e específicos. In: Qualidade de vida. [s.l.] **Manole**, p. 221. 2006.

DUCAT, L.; PHILIPSON, L. H.; ANDERSON, B. J. *The Mental Health Comorbidities of Diabetes*. **JAMA**, p. 691-692, v. 312, n. 7, 20 ago. 2014. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439400/> Acesso em: 10/12/2023

DUSSO, A; TOKUMOTO, M. *Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease*. **Kidney international**, [s. l.]. v. 79, n. 7, p. 715-729. jan, 2011. Disponível em:
[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)54881-3/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)54881-3/fulltext) Acesso em:12/12/2023

EDELMAN, D.; OLSEN, M.K.; DUDLEY, T.K.; HARRIS, A.C.; ODDONE, E.Z. *Impact of Diabetes Screening on Quality of Life*. **Diabetes Care**, v. 25, n. 6, p. 1022–1026, 1 jun. 2002. Disponível em:
<https://diabetesjournals.org/care/article/25/6/1022/21364/Impact-of-Diabetes-Screening-on-Quality-of-Life> Acesso em: 11/12/2023

ELSAYED, N. A.; ALEPPO, G.; ARODA, V.R.; BANNURU, R.R.; BROWN, F.M.; BRUEMMER, D.; COLLINS, B.S.; HILLIARD, M.E.; ISAACS, D.; JOHNSON, E.L.; KAHAN, S.; KHUNTI, K.; LEON, J.; LYONS, S.K.; PERRY, M.L.; PRAHALAD, P.; PRATLEY, R.E.; SELEY, J.J.; STANTON, R.C.; YOUNG-HYMAN, D.; GABBAY, R.A.; *ON BEHALF OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION*. 5. *Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2023*. **Diabetes Care**, v. 46, n p. S68–S96, 12 dez. 2022. Disponível em:
https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S68/148055/5-Facilitating-Positive-Health-Behaviors-and-Well Acesso em:13/12/2023

ELSAYED, N. A.; ALEPPO, G.; ARODA, V.R.; BANNURU, R.R.; BROWN, F.M.; BRUEMMER, D.; COLLINS, B.S.; HILLIARD, M.E.; ISAACS, D.; JOHNSON, E.L.; KAHAN, S.; KHUNTI, K.; LEON, J.; LYONS, S.K.; PERRY, M.L.; PRAHALAD, P.; PRATLEY, R.E.; SELEY, J.J.; STANTON, R.C.; GABBAY, R.A.; *ON BEHALF OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION*. 11. *Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023*. **Diabetes Care**, v. 46, n. p. S191–S202, 12 dez. 2022. Disponível em:
https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S191/148040/11-Chronic-Kidney-Disease-and-Risk-Management Acesso em:18/12/2023

EMPANA, J. P.; SYKES, D.H.; LUC, G.; JUHAN-VAGUE, I.; ARVEILER, D.; FERRIERES, J.; AMOUYEL, P.; BINGHAM, A.; MONTAYE, M.; RUIDAVETS, J.B.; HAAS, B.; EVANS, A.; JOUVEN, X.; DUCIMETIERE, P.; *PRIME STUDY GROUP*. *Contributions of Depressive Mood and Circulating Inflammatory Markers to Coronary Heart Disease in Healthy European Men*. **Circulation**, v. 111, n. 18, p. 2299–2305, 10 maio 2005. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000164203.54111.AE>
Acesso em:12/12/2023

ENGELLEN, L.; SCHALKWIJK, C.G.; EUSSEN, S.J.; SCHEIJEN, J.L.; SOEDAMAH-MUTHU, S.S.; CHATURVEDI, N.; FULLER, J.H.; STEHOUWER, C.D. *Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. Cardiovascular Diabetology*, p. 1-9. v. 14, n. 1, dez. 2015. Disponível em: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-015-0231-2> Acesso em: 11/12/2023

ESKANDARI, F.; MARTINEZ, P.E.; TORVIK, S.; PHILLIPS, T.M.; STERNBERG, E.M.; MISTRY, S.; RONSAVILLE, D.; WESLEY, R.; TOOMEY, C.; SEBRING, N.G.; REYNOLDS, J.C.; BLACKMAN, M.R.; CALIS, K.A.; GOLD, P.W.; CIZZA, G; *Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression (POWER) Study Group. Low bone mass in premenopausal women with depression. Arch Intern Med*. P. 2329–2336, v.36. 2007. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/413508> Acesso em: 16/12/2023

EVERETT, K.D.; BRANTLEY, P.J.; SLETTEN, C.; JONES, G.N.; MCKNIGHT, G.T. *The Relation of Stress and Depression to Interdialytic Weight Gain in Hemodialysis Patients. Behavioral Medicine*, v. 21, n. 1, p. 25–30, mar. 1995. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08964289.1995.9933739> Acesso em: 10/12/2023

EYLES, D.W.; SMITH, S.; KINOBE, R.; HEWISON, M.; MCGRATH, J.J. *Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanat*. P. 21-30, v. 29. 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891061804001176?via%3Dihub> Acesso em: 14/12/2023

FELÍCIO, J.S.; SOUZA, A.C.; KOURY, C.C.; NETO, J.F.; MILÉO, K.B.; SANTOS, F.M.; MOTTA, A.R.; SILVA, D.D.; ARBAGE, T.P.; CARVALHO, C.T.; RIDER, B. H.A.; YAMADA, E.S.; COBAS, R.A.; MATHEUS, A.; TANNUS, L.; PALMA, C.C.; JAPIASSU, L.; CARNEIRO, J.R.; RODACKI, M.; ZAJDENVER, G. L.; ARAÚJO, N.B.; MENEZES, C. M.; LUESCHER, J.L.; BERARDO, R.S.; NERY, M.; CANI, C.; CARMO, A. M. M.; CALLIARI, L.E.; NORONHA, R.M.; MANNA, T.D.; SAVOLDELLI, R.; PENHA, F.G.; FOSS, M.C.; FOSS-FREITAS, M.C.; PIRES, A.C.; ROBLES, F.C.; NEGRATO, C.A.; FATIMA, G. M.; DIB, S.A.; DUALIB, P.; SILVA, S.C.; SEPÚLVEDA, J.; SAMPAIO, E.; REA, R.R.; ALMEIDA, F. A.C.; TSCHIEDEL, B.; LAVIGNE, S.; CARDOZO, G.A.; AZEVEDO, M.; CANANI, L.H.; ZUCATTI, A.T.; CORAL, M.H.; PEREIRA, D.A.; ARAUJO, L.A.; PEDROSA, H.C.; TOLENTINO, M.; PRADO, F.A.; RASSI, N.; ARAUJO, L.B.; FONSECA, R.M.; GUEDES, A.D.; MATTOS, O.S.; FARIA, M.; AZULA, Y. R.; FORTI, A.C.; FAÇANHA, C.F.; JUNIOR, R.M.; MONTENEGRO, A.P.; MELO, N.H.; REZENDE, K.F.; RAMOS, A.; JEZINI, D.L.; GOMES, M.B.; *Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). 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. Diabetol Metab Syndr*. P. 2-9. V. 87. 2015. Disponível em:

<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-015-0081-9> Acesso em: 11/12/2023

FELÍCIO, J.S.; LUZ, R.M.; MELO, F.T.; SOUZA, R. F.; OLIVEIRA, A.F.; PEIXOTO, A.S.; ABRAHÃO, N. J.F.; CARVALHO, C.T.; SILVA, D.D.; SANTOS, M.C.; QUEIROZ, N.N.; LEMOS, M.N.; YAMADA, E.S.; FELÍCIO, K.M. *Vitamin D on Early Stages of Diabetic Kidney Disease: A Cross-sectional Study in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne)*. P. 1-6. V. 7. 2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2016.00149/full> Acesso em: 13/12/2023

FELÍCIO, J.; OLIVEIRA, A.F.; PEIXOTO, A.S.; SOUZA, A.C.C.B.; ABRAHÃO, N.J.F.; MELO, F.T.C.; CARVALHO, C.T.; LEMOS, M.N.; CAVALCANTE, S.D.N.; RESENDE, F.S.; SANTOS, M.C.; MOTTA, A.R.; JANAÚ, L.C.; YAMADA, E.S.; FELÍCIO, K.M. *Albuminuria Reduction after High Dose of Vitamin D in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. Frontiers in Endocrinology*, [s. l.]. v. 8, p. 199. 14 ago, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2017.00199/full> Acesso em: 12/12/2023

FELÍCIO, K. M. *et al.* Controle glicêmico no diabetes: volume 4: insulinoterapia no paciente com diabetes mellitus tipo 1 - **Paka-Tatu** - 1. ed. - Belém-PA, 2023. Acesso em: 17/12/2023

FERNANDES DE ABREU, D.A.; EYLES, D.; FERON, F.; *Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. Psychoneuroendocrinology*.p. 265-277. V. 34. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453009001772?via%3Dihub> Acesso em: 10/12/2023

FIRST, M.B.; SPITZER, R.L.; GIBBON, M.; WILLIAMS, J.B. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Non-patient Edition (SCID-I/NP, Version 2.0)*. New York, NY: **Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute**; 1996. Disponível em: https://www.svri.org/sites/default/files/attachments/2016-01-13/Structured_Clinical_Interview_for_the_DSM-IV_Axis_I_Disorders__SCID_PTSD_Module__0.pdf Acesso em: 15/12/2023

FINKELSTEIN, F. O.; FINKELSTEIN, S. H. *Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. Nephrology Dialysis Transplantation*, p. 1911–1913, v. 15, n. 12, 1 dez. 2000. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/15/12/1911/1814422?login=false> Acesso em: 11/12/2023

FINKELSTEIN, F. O.; FINKELSTEIN, S.H.; WUERTH, D.; SHIRANI, S.; TROIDLE, L. *Hemodialysis at Home Series Editors: Bertrand L. Jaber and John Moran: Effects of Home Hemodialysis on Health-Related Quality of Life Measures. Seminars in Dialysis*, p. 265–268, v. 20, n. 3, 7 jun. 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1525-139X.2007.00287.x> Acesso em: 13/12/2023

FINKELSTEIN, F. O.; WUERTH, D.; TROIDLE, L.K.; FINKELSTEIN, S.H. *Depression and end-stage renal disease: a therapeutic challenge. **Kidney International***, p. 843–845, v. 74, n. 7, out. 2008. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)53424-8/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)53424-8/fulltext) Acesso em: 12/12/2023

FISCELLA, K. A.; WINTERS, P. C.; OGEDEGBE, G. *Vitamin D and Racial Disparity in Albuminuria: NHANES 2001–2006. **American Journal of Hypertension***, p. 1114–1120, v. 24, n. 10, 1 out. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3176582/> Acesso em: 19/12/2023

FLICKER, L.; MACINNIS, R.J.; STEIN, M.S.; SCHERER, S.C.; MEAD, K.E.; NOWSON, C.A.; THOMAS, J.; LOWNDES, C.; HOPPER, J.L.; WARK, J.D. *Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. **J Am Geriatr Soc***. P. 1881–1888. V.53. 2005. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2005.00468.x> Acesso em: 15/12/2023

FORD, D. E.; ERLINGER, T. P. *Depression and C-Reactive Protein in US Adults. **Archives of Internal Medicine***, v. 164, n. 9, p. 1010–1014, 10 maio 2004. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/217001> Acesso em: 19/12/2023

FOX, C. S.; MATSUSHITA, K.; WOODWARD, M.; BILO, H.J.; CHALMERS, J.; HEERSPINK, H.J.; LEE, B.J.; PERKINS, R.M.; ROSSING, P.; SAIRENCHI, T.; TONELLI, M.; VASSALOTTI, J.A.; YAMAGISHI, K.; CORESH, J.; DE JONG, P.E.; WEN, C.P.; NELSON, R.G. *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. **The Lancet***, p. 1662–1673, v. 380, n. 9854, nov. 2012. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61350-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61350-6/abstract) Acesso em: 10/12/2023

FRIEND, R.; SINGLETARY, Y.; MENDELL, N.R.; NURSE, H. *Group participation and survival among patients with end-stage renal disease. **American Journal of Public Health***, v. 76, n. 6, p. 670–672, jun. 1986. Disponível em: <https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.76.6.670> Acesso em: 13/12/2023

FRIEND, R.; HATCHETT, L.; WADHWA, N.K.; SUH, H. *Serum albumin and depression in end-stage renal disease. **Adv Perit Dial***; 13:155–157, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9360672/> Acesso em: 12/12/2023

GLASSMAN, A. H.; O'CONNOR, C.M.; CALIFF, R.M.; SWEDBERG, K.; SCHWARTZ, P.; BIGGER, J.T. J.R.; KRISHNAN, K.R.; VAN ZYL, L.T.; SWENSON, J.R.; FINKEL, M.S.; LANDAU, C.; SHAPIRO, P.A.; PEPINE, C.J.; MARDEKIAN, J.; HARRISON, W.M.; BARTON, D.; MCLVOR, M. *Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina. **JAMA***, v. 288, n. 6, p. 701–709, 14 ago. 2002. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195184> Acesso em: 11/12/2023

GALLAGHER, J.; ROSEN, C. Vitamin D: 100 years of discoveries, yet controversy continues. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [s. l.]. v. 11, n. 5, p. 362-374. mai, 2023. Disponível em:
[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(23\)00060-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(23)00060-8/abstract) Acesso em:17/12/2023

GROSS, J. L.; DE AZEVEDO, M.J.; SILVEIRO, S.P.; CANANI, L.H.; CARAMORI, M.L.; ZELMANOVITZ, T. *Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment*. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 164–176, 2005. Disponível em:
<https://diabetesjournals.org/care/article/28/1/164/25782/Diabetic-Nephropathy-Diagnosis-Prevention-and> Acesso em:16/12/2023

GROOP, P.-H.; THOMAS, M.C.; MORAN, J.L.; WADÈN, J.; THORN, L.M.; MÄKINEN, V.P.; ROSENGÅRD-BÄRLUND, M.; SARAHEIMO, M.; HIETALA, K.; HEIKKILÄ, O.; FORSBLOM, C.; FINNDIANE STUDY GROUP. *The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes*. **Diabetes**, v. 58, n. 7, p. 1651–1658, 28 abr. 2009. Disponível em:
<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/58/7/1651/15620/The-Presence-and-Severity-of-Chronic-Kidney> Acesso em:15/12/2023

HART, H.; REDEKOP, W.K.; BILO, H.J.; MEYBOOM-DE, J. B.; BERG, M. *Health related quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus: generic & disease-specific measurement*. **Indian J Med Res**. P. 203-217. V. 217. março 2007. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17496351/> Acesso em:17/12/2023

HAHL, J.; HÄMÄLÄINEN, H.; SINTONEN, H.; SIMELL, T.; ARINEN, S.; SIMELL, O. *Health-related quality of life in type 1 diabetes without or with symptoms of long-term complications* **Quality of Life Research**, v. 11, n. 5, p. 427–436, 2002. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1015684100227> Acesso em:13/12/2023

HE, F.; XIA, X.; WU, X.F.; YU, X.Q.; HUANG, F.X. *Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis*. **Diabetologia**, v. 56, n. 3, p. 457–466, jan. 2013. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-012-2796-6> Acesso em:16/12/2023

HEDAYATI, S. S.; BOSWORTH, H.B.; KUCHIBHATLA, M.; KIMMEL, P.L.; SZCZECZ, L.A. *The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients*. **Kidney International**, v. 69, n. 9, p. 1662–1668, maio 2006. Disponível em:
[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)51715-8/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)51715-8/fulltext) Acesso em: 11/12/2023

HEDAYATI, S. S.; GRAMBOW, S.C.; SZCZECZ, L.A.; STECHUCHAK, K.M.; ALLEN, A.S.; BOSWORTH, H.B. *Physician-Diagnosed Depression as a Correlate of Hospitalizations in Patients Receiving Long-Term Hemodialysis*. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 46, n. 4, p. 642–649, out. 2005. Disponível em:
[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(05\)00911-X/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(05)00911-X/abstract) Acesso em: 10/12/2023

HEDAYATI, S. S.; BOSWORTH, H.B.; BRILEY, L.P.; SLOANE, R.J.; PIEPER, C.F.; KIMMEL, P.L.; SZCZEC, L.A. *Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. **Kidney International***, v. 74, n. 7, p. 930–936, out. 2008. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)53429-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)53429-7/fulltext) Acesso em: 12/12/2023

HEDAYATI, S. S.; JIANG, W.; O'CONNOR, C.M.; KUCHIBHATLA, M.; KRISHNAN, K.R.; CUFFE, M.S.; BLAZING, M.A.; SZCZEC, L.A. *The association between depression and chronic kidney disease and mortality among patients hospitalized with congestive heart failure. **American Journal of Kidney Diseases***, v. 44, n. 2, p. 207–215, ago. 2004. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(04\)00660-2/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(04)00660-2/abstract) Acesso em: 17/12/2023

HEDAYATI, S. S.; MINHAJUDDIN, A.T.; TOTO, R.D.; MORRIS, D.W.; RUSH, A.J. *Validation of Depression Screening Scales in Patients With CKD. **American Journal of Kidney Diseases***, v. 54, n. 3, p. 433–439, set. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217720/#:~:text=We%20found%20that%20a%20Beck,Report%20are%20effective%20screening%20tools>. Acesso em: 18/12/2023

HEERSPINK, H.J.; DESAI, M.; JARDINE, M.; BALIS, D.; MEININGER, G.; PERKOVIC, V. *Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. **J Am Soc Nephrol***. P. 368-375. v. 28, 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2017/01000/canagliflozin_slows_progression_of_renal_function.38.aspx. Acesso em 20/02/2024

HYPPÖNEN, E.; LÄÄRÄ, E.; REUNANEN, A.; JÄRVELIN, M.R.; VIRTANEN, S.M. *Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **The Lancet***, v. 358, n. 9292, p. 1500-1503, 2001. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)06580-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)06580-1/abstract) Acesso em: 13/12/2023

HOFFMANN, M. R.; SENIOR, P. A.; MAGER, D. R. *Vitamin D Supplementation and Health-Related Quality of Life: A Systematic Review of the Literature. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics***, v. 115, n. 3, p. 406–418, mar. 2015. Disponível em: [https://www.jandonline.org/article/S2212-2672\(14\)01604-9/abstract](https://www.jandonline.org/article/S2212-2672(14)01604-9/abstract) Acesso em: 14/12/2023

HOLICK, M. F. *Health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. **Nature Reviews Endocrinology***, v. 7, n. 2, p. 73–75, fev. 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2010.234> Acesso em: 12/12/2023

HOOD, K. K.; BEAVERS, D.P.; YI-FRAZIER, J.; BELL, R.; DABELEA, D.; MCKEOWN, R.E.; LAWRENCE, J.M. *Psychosocial Burden and Glycemic Control During the First Six Years of Diabetes: Results from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. **The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine***, v. 55, n. 4, p. 498–504, 1 out. 2014. Disponível em: [https://www.jahonline.org/article/S1054-139X\(14\)00149-9/fulltext](https://www.jahonline.org/article/S1054-139X(14)00149-9/fulltext) Acesso em: 19/12/2023

HOOGENDIJK, W.J.; LIPS, P.; DIK, M.G.; DEEG, D.J.; BEEKMAN, A.T.; PENNINX, B.W. *Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. **Arch Gen Psychiatry***. P. 508-512. V. 65. 2008.

Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482702#:~:text=Conclusion%20The%20results%20of%20this,PTH%20levels%20in%20older%20individuals>. Acesso em: 11/12/2023

HOUSTON, D.K.; CESARI, M.; FERRUCCI, L.; CHERUBINI, A.; MAGGIO, D.; BARTALI, B.; JOHNSON, M.A.; SCHWARTZ, G.G.; KRITCHEVSKY, S.B. *Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study*. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. P. 440-446. V. 62. 2007. Disponível em:

<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/62/4/440/629386?login=false> Acesso em: 10/12/2023

HORIBA, Y.; ISHIZAWA, K.; TAKASAKI, K.; MIURA, J.; BABAZONO, T. *Effect of depression on progression to end-stage renal disease or pre-end-stage renal disease death in advanced diabetic nephropathy: A prospective cohort study of the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University*. **Journal of Diabetes Investigation**, p. 94-101. V. 13. 17 jul. 2021. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8756320/#:~:text=Depression%20potentially%20has%20a%20weak,patients%20with%20advanced%20diabetic%20nephropathy>. Acesso em: 16/12/2023

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mapa de clima do Brasil. 1 mapa. Escala 1:5 000 000. Diretoria de Geociências, Coordenação de Recursos Naturais e Estudos Ambientais. Rio de Janeiro: IBGE, 2002. Disponível em:

https://geoftp.ibge.gov.br/informacoes_ambientais/climatologia/mapas/brasil/Map_BR_clima_2002.pdf Acesso em: 12/12/2023

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10. ed. 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/> Acesso em: 13/12/2023

JABER, B. L.; LEE, Y.; COLLINS, A.J.; HULL, A.R.; KRAUS, M.A.; MCCARTHY, J.; MILLER, B.W.; SPRY, L.; FINKELSTEIN, F.O.; *FREEDOM STUDY GROUP*. *Effect of Daily Hemodialysis on Depressive Symptoms and Postdialysis Recovery Time: Interim Report From the FREEDOM (Following Rehabilitation, Economics and Everyday-Dialysis Outcome Measurements) Study*. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 56, n. 3, p. 531–539, set. 2010. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(10\)00916-9/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(10)00916-9/abstract) Acesso em: 15/12/2023

JHEE, J. H.; KIM, H.; PARK, S.; YUN, H.R.; JUNG, S.Y.; KEE, Y.K.; YOON, C.Y.; PARK, J.T.; HAN, S.H.; KANG, S.W.; YOO, T.H. *Vitamin D deficiency is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease*. **Plos One**, v. 12, n. 2, p. e0171009, 13 fev. 2017. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171009#:~:text=Depression%20was%20highly%20prevalent%20in,prevent%20depression%20in%20CKD%20patients>. Acesso em: 14/12/2023 Acesso em: 16/12/2023

JOHANSEN, K. L.; CHERTOW, G.M.; FOLEY, R.N.; GILBERTSON, D.T.; HERZOG, C.A.; ISHANI, A.; ISRANI, A.K.; KU, E.; KURELLA, T. M.; LI, S.; LIU, J.; OBRADOR, G.T.; O'HARE, A.M.; PENG, Y.; POWE, N.R.; ROETKER, N.S.; ST PETER, W.L.;

ABBOTT, K.C.; CHAN, K.E.; SCHULMAN, I.H.; SNYDER, J.; SOLID, C.; WEINHANDL, E.D.; WINKELMAYER, W.C.; WETMORE, J.B. *US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. American Journal of Kidney Diseases*, v. 77, n. 4, p. A7–A8, 1 abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8148988/> Acesso em: 11/12/2023

JORDE, R.; WATERLOO, K.; SALEH, F.; HAUG, E.; SVARTBERG, J. *Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromso study. J Neurol*. P. 464–470. V. 253. 2006. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-005-0027-5> Acesso em: 18/12/2023

JORDE, R.; SNEVE, M.; FIGENSCHAU, Y.; SVARTBERG, J.; WATERLOO, K. *Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. J Intern Med*. P. 599–609. V. 264. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2008.02008.x> Acesso em: 12/12/2023

JUDD, S.; TANGPRICHA, D. *Vitamin, "Deficiency and risk for cardiovascular disease". Circulation*, [s. l.]. v. 117, n. 4, p. 503–511. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851242/#:~:text=Cross%2Dsectional%20studies%20have%20reported,failure%2C%20and%20ischemic%20heart%20disease.>

KARIMI, M.; BRAZIER, J. *Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? PharmacoEconomics*, v. 34, n. 7, p. 645–9, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-016-0389-9> Acesso em: 10/12/2023

KELLER, M.B.; MCCULLOUGH, J.P.; KLEIN, D.N.; ARNOW, B.; DUNNER, D.L.; GELENBERG, A.J.; MARKOWITZ, J.C.; NEMEROFF, C.B.; RUSSELL, J.M.; THASE, M.E.; TRIVEDI, M.H.; ZAJECKA, J.A. *Comparison of Nefazodone, the Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy, and Their Combination for the Treatment of Chronic Depression. New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 20, p. 1462–1470, 18 maio 2000. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200005183422001> Acesso em: 18/12/2023

KESBY, J.P.; EYLES, D.W.; BURNE, T.H.; MCGRATH, J.J. *The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. Mol Cell Endocrinol*. P. 121–127. V. 347. 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720711002565?via%3Dihub> Acesso em: 17/12/2023

KENNEDY, S.H.; CRAVEN, J.L.; RODIN, G.M. *Major depression in renal dialysis patients: An open trial of antidepressant therapy. J Clin Psychiatry*.; 50:60–63. 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2644243/> Acesso em: 16/12/2023

KHUWAJA, A. K.; LALANI, S.; DHANANI, R.; AZAM I.S.; RAFIQUE, G.; WHITE, F. *Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. Diabetology & Metabolic Syndrome*, p. 2–7. v. 2, n. 1, dez. 2010. Disponível em: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-2-72#:~:text=Overall%2C>

%2057.9%25%20(95%25,hypertension%20and%20ischemic%20heart%20disease. Acesso em:13/12/2023

KIM, H.-J.; LALANI, S.; DHANANI, R.; AZAM, I.S.; RAFIQUE, G.; WHITE, F. *Association between serum vitamin D status and health-related quality of life (HRQOL) in an older Korean population with radiographic knee osteoarthritis: data from the Korean national health and nutrition examination survey (2010-2011)*. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 13, p. 48, 18 abr. 2015. Disponível em <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-015-0245-1#citeas> Acesso em:12/12/2023

KIMMEL, P. L. *Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: Correlates and outcomes*. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 35, n. 4, p. S132–S140, abr. 2000. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(00\)70240-X/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(00)70240-X/abstract) Acesso em: 11/12/2023

KIMMEL, P. L. *Depression in patients with chronic renal disease*. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 53, n. 4, p. 951–956, out. 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022399902003100?via%3Dihub> Acesso em:17/12/2023

KIMMEL, P. L.; PETERSON, R.A.; WEIHS, K.L.; SIMMENS, S.J.; ALLEYNE, S.; CRUZ, I.; VEIS, J.H. *Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients*. **Kidney International**, v. 54, n. 1, p. 245–254, jul. 1998. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)30637-2/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)30637-2/fulltext) Acesso em: 10/12/2023

KIMMEL, P. L.; PETERSON, R.A.; WEIHS, K.L.; SIMMENS, S.J.; BOYLE, D.H.; VERME, D.; UMANA, W.O.; VEIS, J.H.; ALLEYNE, S.; CRUZ, I. *Behavioral compliance with dialysis prescription in hemodialysis patients*. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 10, p. 1826–1834, abr. 1995. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/abstract/1995/04000/behavioral_compliance_with_dialysis_prescription.15.aspx Acesso em: 19/12/2023

KIMMEL, P. L.; WEIHS, K.; PETERSON, R. A. *Survival in hemodialysis patients: the role of depression*. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 1, p. 12–27, jul. 1993. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/abstract/1993/07000/survival_in_hemodialysis_patients__the_role_of.2.aspx Acesso em:13/12/2023

KIMMEL, P. L.; PETERSON, R.A.; WEIHS, K.L.; SIMMENS, S.J.; ALLEYNE, S.; CRUZ, I.; VEIS, J.H. *Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients*. **Kidney International**, v. 57, n. 5, p. 2093–2098, maio 2000. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)46962-5/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)46962-5/fulltext) Acesso em:12/12/2023

KIMBALL, S.; FULEIHAN, G. E. H.; VIETH, R. *Vitamin D: a growing perspective. Critical reviews in clinical laboratory sciences*, v. 45, n. 4, p. 339-414, 2008. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408360802165295> Acesso em: 13/12/2023

KRITTAYAPHONG, R.; CASCIO, W.E.; LIGHT, K.C.; SHEFFIELD, D.; GOLDEN, R.N.; FINKEL, J.B.; GLEKAS, G.; KOCH, G.G.; SHEPS, D. *Heart Rate Variability in Patients with Coronary Artery Disease. Psychosomatic Medicine*, v. 59, n. 3, p. 231-235, 1997.

Disponível em:

https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/abstract/1997/05000/heart_rate_variability_in_patients_with_coronary.4.aspx Acesso em: 15/12/2023

KOO, J.-R.; YOON, J.W.; KIM, S.G.; LEE, Y.K.; OH, K.H.; KIM, G.H.; KIM, H.J.; CHAE, D.W.; NOH, J.W.; LEE, S.K.; SON, B.K. *Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases*, v. 41, n. 5, p. 1037-1042, maio 2003. Disponível em:

[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(03\)00201-4/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(03)00201-4/abstract) Acesso em: 17/12/2023

KOO, J.-R.; YOON, J.Y.; JOO, M.H.; LEE, H.S.; OH, J.E.; KIM, S.G.; SEO, J.W.; LEE, Y.K.; KIM, H.J.; NOH, J.W.; LEE, S.K.; SON, B.K. *Treatment of Depression and Effect of Antidepressant Treatment on Nutritional Status in Chronic Hemodialysis Patients. The American Journal of the Medical Sciences*, v. 329, n. 1, p. 1-5, jan. 2005. Disponível em:

[https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(15\)33923-9/abstract](https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(15)33923-9/abstract) Acesso em: 18/12/2023

KOUIDI, E.; IACOVIDES, A.; IORDANIDIS, P.; VASSILIOU, S.; DELIGIANNIS, A.; IERODIAKONOU, C.; TOURKANTONIS, A. *Exercise Renal Rehabilitation Program: Psychosocial Effects. Nephron*, v. 77, n. 2, p. 152-158, 1997. Disponível em:

<https://karger.com/nef/article-abstract/77/2/152/218011/Exercise-Renal-Rehabilitation-Program-Psychosocial?redirectedFrom=fulltext> Acesso em: 11/12/2023

LAGRANHA, C. J.; FIORINO, P.; CASARINI, D.E.; SCHAAN, B.D.; IRIGOYEN, M.C. *Molecular bases of diabetic nephropathy. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 6, p. 901-912, ago. 2007. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abem/a/rNYFzdsJDWV3rFjsYjpgLPK/?lang=pt> Acesso em: 10/12/2023

LEE, P.; CHEN, R. *Vitamin D as an Analgesic for Patients With Type 2 Diabetes and Neuropathic Pain. Archives of Internal Medicine*, v. 168, n. 7, p. 771, 14 abr. 2008. Disponível em:

Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/414131> Acesso em: 12/12/2023

LEVEY, A. S.; CORESH, J.; BALK, E.; KAUSZ, A.T.; LEVIN, A.; STEFFES, M.W.; HOGG, R.J.; PERRONE, R.D.; LAU, J.; EKNOYAN, G. *National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Annals of Internal Medicine*, v. 139, n. 2, p. 137, 15 jul. 2003. Disponível em:

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013> Acesso em: 13/12/2023

LEVEY, A. S.; STEVENS, L.A.; SCHMID, C.H.; ZHANG, Y.L.; CASTRO, A.F. 3RD.; FELDMAN, H.I.; KUSEK, J.W.; EGGERS, P.; VAN LENTE, F.; GREENE, T.; CORESH, J.

*A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.]. v. 150, n. 9, p. 604–612. 2009. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006> Acesso em: 14/12/2023*

LEVY, N. B.; BLUMENFIELD, M.; BEASLEY, C.M. JR.; DUBEY, A.K.; SOLOMON, R.J.; TODD, R.; GOODMAN, A.; BERGSTROM, R.R. *Fluoxetine in depressed patients with renal failure and in depressed patients with normal kidney function. **General Hospital Psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 8–13, jan. 1996. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0163834395000739> Acesso em: 16/12/2023*

LIU, X.; HAAGSMA, J.; SIJBRANDS, E.; BUIJKS, H.; BOOGAARD, L.; MACKENBACH, J.P.; ERASMUS, V.; POLINDER, S. *Anxiety and depression in diabetes care: longitudinal associations with health-related quality of life. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 20 maio 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-57647-x> Acesso em: 19/12/2023*

LOPES, A. A.; BRAGG, J.; YOUNG, E.; GOODKIN, D.; MAPES, D.; COMBE, C.; PIERA, L.; HELD, P.; GILLESPIE, B.; PORT, F.K. *Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. **Kidney International**, v. 62, n. 1, p. 199–207, jul. 2002. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)48537-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)48537-0/fulltext) Acesso em: 15/12/2023*

LOPES, A. A.; ALBERT, J.M.; YOUNG, E.W.; SATAYATHUM, S.; PISONI, R.L.; ANDREUCCI, V.E.; MAPES, D.L.; MASON, N.A.; FUKUHARA, S.; WIKSTRÖM, B.; SAITO, A.; PORT, F.K. *Screening for depression in hemodialysis patients: Associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. **Kidney International**, v. 66, n. 5, p. 2047–2053, nov. 2004. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)50297-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)50297-4/fulltext) Acesso em: 12/12/2023*

LUONG, K.; VINH, Q.U.O.C.; NGUYEN, L. T. H.; PHAM NGUYEN, D. N. *The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 21, n. 4, p. 338–346, jul. 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.557> Acesso em: 13/12/2023*

MACLAUGHLIN, J. A.; ANDERSON, R. R.; HOLICK, M. F. *Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. **Science**, v. 216, n. 4549, p. 1001-1003, 1982. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.6281884> Acesso em: 11/12/2023*

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. *Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411–433, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/fddSYzjLXGxMnNHVbj68rYr/> Acesso em: 10/12/2023*

MARSO, S.P.; DANIELS, G.H.; BROWN-FRANDSEN, K.; KRISTENSEN, P.; MANN, J.F.; NAUCK, M.A.; NISSEN, S.E.; POCOCK, S.; POULTER, N.R.; RAVN, L.S.; STEINBERG, W.M.; STOCKNER, M.; ZINMAN, B.; BERGENSTAL, R.M.; BUSE, J.B.; *LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med.* P. 311-322. V. 375, 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603827>. Acesso: 20/02/2024

MATEO-GAVIRA, I.; VÍLCHEZ-LÓPEZ, F.J.; GARCÍA-PALACIOS, M.V.; CARRAL-SAN LAUREANO, F.; JIMÉNEZ-CARMONA, S.; AGUILAR-DIOSDADO, M. *Nocturnal blood pressure is associated with the progression of microvascular complications and hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus. Journal of Diabetes and its Complications*, v. 30, n. 7, p. 1326–1332, set. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S105687271630174X?via%3Dihub> Acesso em: 14/12/2023

MCCAFFERY, J. M.; FRASURE-SMITH, N.; DUBÉ, M.P.; THÉROUX, P.; ROULEAU, G.A.; DUAN, Q.; LESPÉRANCE, F. *Common Genetic Vulnerability to Depressive Symptoms and Coronary Artery Disease: A Review and Development of Candidate Genes Related to Inflammation and Serotonin. Psychosomatic Medicine*, v. 68, n. 2, p. 187–200, mar. 2006. Disponível em: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/abstract/2006/03000/common_genetic_vulnerability_to_depressive.3.aspx Acesso em: 12/12/2023

MENEZES, R. M. O EQ-5D como medida de saúde para a população brasileira. **Mestrado—Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais**, 2014. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/AMSA-9HQMMK/1/disserta__o_renata_menezes__final2103.pdf Acesso em: 16/12/2023

MEHROTRA, R.; KERMAH, D.A.; SALUSKY, I.B.; WOLF, M.S.; THADHANI, R.I.; CHIU, Y.W.; MARTINS, D.; ADLER, S.G.; NORRIS, K.C. *Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. Kidney international*, [s. l.]. v. 76, n. 9, p. 977-983. nov, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3791220/> Acesso em: 17/12/2023

MELO, F.; FELÍCIO, K.M.; QUEIROZ, N.N.M.; RIDER, B. H.A.; NETO, J.F.A.; JANAÚ, L.C.; SOUZA, N. N.J.K.; SILVA, A.L.A.; LEMOS, M.N.; OLIVEIRA, M.C.N.I.; ALCÂNTARA, A.L.; MORAES, L.V.; SOUZA, Í.J.A.; SAID, N.M.; SILVA, W.M.; LEMOS, G.N.; SANTOS, M.C.; SOUZA, A. L.; MOTTA, A.R.B.; FIGUEIREDO, P.B.B.; SOUZA, A.C.C.B.; PIANI, P.P.F.; FELÍCIO, J.S. *High-dose Vitamin D Supplementation on Type 1 Diabetes Mellitus Patients: Is there an Improvement in Glycemic Control? Current Diabetes Reviews*, [s. l.]. v. 18, n. 1, p. e010521189964. jan, 2022. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/113086> Acesso em: 19/12/2023

MICROMEDEX® HEALTHCARE SERIES [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, CO: Thomson Reuters Health-care, Inc; 2008. Disponível <https://www.sbu.unicamp.br/sbu/wp-content/uploads/pdf/guiasemanuais/micromedex.pdf> Acesso em: 11/12/2023

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. *Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression*. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 732–741, maio 2009. Disponível em:

[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(08\)01532-1/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(08)01532-1/fulltext) Acesso em: 13/12/2023

MILLER, W.G.; KAUFMAN, H.W.; LEVEY, A.S.; STRASESKI, J.A.; WILHELMS, K.W.; YU, H.E.; KLUTTS, J.S.; HILBORNE, L.H.; HOROWITZ, G.L.; LIESKE, J.; ENNIS, J.L.; BOWLING, J.L.; LEWIS, M.J.; MONTGOMERY, E.; VASSALOTTI, J.A.; INKER, L.A. *National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories*. **Clin Chem**. P. 511–520, v. 68. 2022.

Disponível em: <https://academic.oup.com/clinchem/article/68/4/511/6463626?login=false>
Acesso em: 10/12/2023

MOLITCH, M. E.; STEFFES, M.; SUN, W.; RUTLEDGE, B.; CLEARY, P.; DE BOER, I.H.; ZINMAN, B.; LACHIN, J. *Development and Progression of Renal Insufficiency With and Without Albuminuria in Adults With Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study*. **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1536–1543, 22 abr. 2010. Disponível em:

<https://diabetesjournals.org/care/article/33/7/1536/39279/Development-and-Progression-of-Renal-Insufficiency> Acesso em: 12/12/2023

MOTSINGER, S.; LAZOVICH, D.; MACLEHOSE, R.F.; TORKELSON, C.J.; ROBIEN, K. *Vitamin D intake and mental health-related quality of life in older women: The Iowa Women's Health Study*. **Maturitas**, v. 71, n. 3, p. 267–273, mar. 2012. Disponível em:

[https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(11\)00415-4/abstract](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(11)00415-4/abstract) Acesso em: 18/12/2023

MOUSSAVI, S.; CHATTERJI, S.; VERDES, E.; TANDON, A.; PATEL, V.; USTUN, B. *Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys*. **The Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 851–858, set. 2007. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61415-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61415-9/abstract) Acesso em: 19/12/2023

MUSSELMAN, D. L.; LAWSON, D.H.; GUMNICK, J.F.; MANATUNGA, A.K.; PENNA, S.; GOODKIN, R.S.; GREINER, K.; NEMEROFF, C.B.; MILLER, A.H. *Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-Dose Interferon Alfa*. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 13, p. 961–966, 29 mar. 2001. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103293441303> Acesso em: 16/12/2023

MURUSSI, M.; COESTER, A.; GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P. *Diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus: risk factors and prevention*. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 47, p.207-219. 2003. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abem/a/qBmKpyhGxqxqF3KPDJFwGGpS/?lang=en> Acesso em: 14/12/2023

MUJAIS, S. K.; STORY, K.; BROUILLETTE, J.; TAKANO, T.; SOROKA, S.; FRANEK, C.; MENDELSSOHN, D.; FINKELSTEIN, F.O. *Health-related quality of life in CKD Patients: correlates and evolution over time*. **Clinical journal of the American Society of**

Nephrology: CJASN, v. 4, n. 8, p. 1293–1301, 1 ago. 2009. Disponível em: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2009/08000/health_related_quality_of_life_in_ckd_patients_3.aspx Acesso em: 11/12/2023

NAGPAL, S.; NA, S.; RATHNACHALAM, R. *Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands*. **Endocrine reviews**, v. 26, n. 5, p. 662–687, 2005. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/26/5/662/2355188?login=false> Acesso em: 13/12/2023

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. **Kidney Int Suppl** (3:1–150) 2013. Disponível em: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf Acesso em: 19/12/2023

NETTO, A. P.; ANDRIOLO, A. F. F.; TAMBASCIA, M.; GOMES, M. B.; MELO, M.; SUMITA, N. M.; LYRA, R.; CAVALCANTI, S. 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, fev. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/TGwBvxszsn3FmFRR8PPGSrL/> Acesso em: 12/12/2023

NEAL, B.; PERKOVIC, V.; MAHAFFEY, K. W.; DE ZEEUW, D.; FULCHER, G.; ERONDU, N.; SHAW, W.; LAW, G.; DESAI, M.; MATTHEWS, D. R.; *CANVAS Program Collaborative Group*. *Canagliflozin and cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. **N Engl J Med**. P. 644–657. V. 377, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoal611925>. Acesso em: 20/02/2024

NIEUWESTEEG, A. M.; POUWER, F.; VAN BAKEL, H. J.; EMONS, W. H.; AANSTOOT, H. J.; ODINK, R.; HARTMAN, E. E. *Quality of the parent-child interaction in young children with type 1 diabetes mellitus: study protocol*. **BMC Pediatrics**, v. 11, n. 1, 14 abr. 2011. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-11-28> Acesso em: 10/12/2023

OHKUMA, T.; JUN, M.; RODGERS, A.; COOPER, M. E.; GLASZIOU, P.; HAMET, P.; HARRAP, S.; MANCIA, G.; MARRE, M.; NEAL, B.; PERKOVIC, V.; POULTER, N.; WILLIAMS, B.; ZOUNGAS, S.; CHALMERS, J.; WOODWARD, M. *Acute Increases in Serum Creatinine After Starting Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Based Therapy and Effects of its Continuation on Major Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus*. **Hypertension**, v. 73, n. 1, p. 84–91, jan. 2019. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12060> Acesso em: 16/12/2023

OHTA, H.; UEMURA, Y.; NAKAMURA, T.; FUKUNAGA, M.; OHASHI, Y.; HOSOI, T.; MORI, S.; SUGIMOTO, T.; ITOI, E.; ORIMO, H.; SHIRAKI, M. *Serum 25-Hydroxyvitamin D Level as an Independent Determinant of Quality of Life in Osteoporosis With a High Risk for Fracture*. **Clinical Therapeutics**, v. 36, n. 2, p. 225–235, fev. 2014. Disponível em: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(13\)01122-3/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(13)01122-3/fulltext) Acesso em: 11/12/2023

OTTE, C.; MARMAR, C.R.; PIPKIN, S.S.; MOOS, R.; BROWNER, W.S.; WHOOLEY, M.A. *Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study*. **Biological Psychiatry**, v. 56, n. 4, p. 241–247, ago. 2004. Disponivel em:

[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(04\)00620-1/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(04)00620-1/abstract) Acesso em:14/12/2023

OTTE, C.; NEYLAN, T.C.; PIPKIN, S.S.; BROWNER, W.S.; WHOOLEY, M.A. *Depressive Symptoms and 24-Hour Urinary Norepinephrine Excretion Levels in Patients With Coronary Disease: Findings From the Heart and Soul Study*. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 11, p. 2139–2145, nov. 2005. Disponivel em:

<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.162.11.2139> Acesso em:12/12/2023

PATEL, S. S.; PETERSON, R. A.; KIMMEL, P. L. *Psychosocial Factors In Patients With Chronic Kidney Disease: The Impact of Social Support on End-Stage Renal Disease. Seminars in Dialysis*, v. 18, n. 2, p. 98–102, 9 out. 2005. Disponivel em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-139X.2005.18203.x> Acesso em:17/12/2023

PARFITT, A. M.; GALLAGHER, J.C.; HEANEY, R.P.; JOHNSTON, C.C.; NEER, R.; WHEDON, G.D. *Vitamin D and bone health in the elderly*. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 36, n. 5, p. 1014–1031, 1 nov. 1982. Disponivel em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523158199> Acesso em:13/12/2023

PFEIFER, M.; BEGEROW, B.; MINNE, H.W.; NACHTIGALL, D.; HANSEN, C. *Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women*. **J Clin Endocrinol Metab**. P. 1633–1637. V. 86. 2001.

Disponivel em: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/4/1633/2848459?login=false>
Acesso em:18/12/2023

PENNINX, B. W. J. H.; GURALNIK, J.M.; MENDES, L. C.F.; PAHOR, M.; VISSER, M.; CORTI, M.C.; WALLACE, R.B. *Cardiovascular Events and Mortality in Newly and Chronically Depressed Persons >70 Years of Age*. **The American Journal of Cardiology**, v. 81, n. 8, p. 988–994, abr. 1998. Disponivel em:

[https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(98\)00077-0/abstract](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(98)00077-0/abstract) Acesso em:15/12/2023

PETERSON, R. A.; KIMMEL, P.L.; SACKS, C.R.; MESQUITA, M.L.; SIMMENS, S.J.; REISS, D. *Depression, Perception of Illness and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease*. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 21, n. 4, p. 343–354, dez. 1991. Disponivel em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2190/D7VA-FWEU-JN5Y-TD3E>

Acesso em:14/12/2023

PENG, Y.-S.; CHIANG, C.K.; HUNG, K.Y.; CHIANG, S.S.; LU, C.S.; YANG, C.S.; WU, K.D.; YANG, C.C.; LIN, R.P.; CHANG, C.J.; TSAI, T.J.; CHEN, W.Y. *The association of higher depressive symptoms and sexual dysfunction in male haemodialysis patients*. **Nephrol Dial Transplant** v. 22, n. 3, p. 857–861, 1 mar. 2007. Disponivel em:

<https://academic.oup.com/ndt/article/22/3/857/1898832?login=false> Acesso em:12/12/2023

PENG, T.; HU, Z.; GUO, L.; XIA, Q.; LI, D.; YANG, X. *Relationship Between Psychiatric Disorders and Quality of Life in Nondialysis Patients With Chronic Kidney Disease. The American Journal of the Medical Sciences*, v. 345, n. 3, p. 218–221, 1 mar. 2013. Disponível em: [https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(15\)30713-8/abstract](https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(15)30713-8/abstract) Acesso em: 15/12/2023

PIERCE, C. B.; MUÑOZ, A.; NG, D.K.; WARADY, B.A.; FURTH, S.L.; SCHWARTZ, G.J. *Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. Kidney International*, v. 99, n. 4, p. 948–956, 1 abr. 2021. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)31419-8/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)31419-8/abstract) Acesso em: 11/12/2023

PILZ, S.; IODICE, S.; ZITTERMANN, A.; GRANT, W.B.; GANDINI, S. *Vitamin D Status and Mortality Risk in CKD: A Meta-analysis of Prospective Studies. American Journal of Kidney Diseases*, v. 58, n. 3, p. 374–382, set. 2011. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(11\)00739-6/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(11)00739-6/abstract) Acesso em: 13/12/2023

PITTAS, A. G.; DAWSON-HUGHES, B.; SHEEHAN, P.; WARE, J.H.; KNOWLER, W.C.; ARODA, V.R.; BRODSKY, I.; CEGLIA, L.; CHADHA, C.; CHATTERJEE, R.; DESOUZA, C.; DOLOR, R.; FOREYT, J.; FUSS, P.; GHAZI, A.; HSIA, D.S.; JOHNSON, K.C.; KASHYAP, S.R.; KIM, S.; LEBLANC, E.S.; LEWIS, M.R.; LIAO, E.; NEFF, L.M.; NELSON, J.; O'NEIL, P.; PARK, J.; PETERS, A.; PHILLIPS, L.S.; PRATLEY, R.; RASKIN, P.; RASOULI, N.; ROBBINS, D.; ROSEN, C.; VICKERY, E.M.; STATEN, M. *Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 6, p. 520–530, 8 ago. 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1900906> Acesso em: 10/12/2023

POP-BUSUI, R.; BOULTON, A.J.; FELDMAN, E.L.; BRIL, V.; FREEMAN, R.; MALIK, R.A.; SOSENKO, J.M.; ZIEGLER, D. *Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care*. P. 136-154. V. 40. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977405/> Acesso em: 12/12/2023

QUEIROZ, N, MELO F. T. C.; SOUZA F. R.; CORRÊA. J. L.; SOUZA, N. N. J. K.; LEMOS, M. N.; VIRGOLINO, A.C. L.; NERES, M.C. I. O.; LEITE, A. A.; MORAES, L. V.; DAVID, T. F.; MAIA, W. S.; SOUZA, R. S.; COSTA, M.S.; SOUZA, A.C.C.B.; PIANI, P.P. F.; MOURÃO, N.A. L.; FELÍCIO, K.M.; FELÍCIO, J.A. N.; FELÍCIO, J.S. *Vitamin D and PTH: data from a cross-sectional study in an equatorial population. Endocrine connections*, v. 9, n. 7, p. 667–675, 1 jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567548/> Acesso em: 15/12/2023

QIAO, Y.; SHIN, J.I.; CHEN, T.K.; INKER, L.A.; CORESH, J.; ALEXANDER, G.C.; JACKSON, J.W.; CHANG, A.R.; GRAMS, M.E. *Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. JAMA Internal Medicine*, p. 718- 726. v. 180, n. 5, 1 maio 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2762699> Acesso em: 11/12/2023

QIANQIAN, LIU.; RUI, LI.; WEI, YANG.; RANJI, CUI.; BINGJIN, LI. *Role of neuroglia in neuropathic pain and depression*, **Pharmacological Research**, Volume 174, 2021. Disponivel em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661821005417> Acesso em: 16/12/2023

RAJIV. A. *Vitamin D. Proteinuria, Diabetic Nephropathy, and Progression of CK.D.* **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.]. v. 4. p. 1523-1528. 2009. Disponivel em: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2009/09000/vitamin_d,_proteinuria,_diabetic_nephropathy_and.19.aspx Acesso em: 13/12/2023

RAVANI, P.; MALBERTI, F.; TRIPEPI, G.; PECCHINI, P.; CUTRUPI, S.; PIZZINI, P.; MALLAMACI, F.; ZOCCALI, C. *Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease.* **Kidney International**, v. 75, n. 1, p. 88–95, jan. 2009. Disponivel em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)53521-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)53521-7/fulltext) Acesso em: 15/12/2023

RAISON, C. L.; CAPURON, L.; MILLER, A. H. *Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression.* **Trends in Immunology**, v. 27, n. 1, p. 24–31, jan. 2006. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3392963/> Acesso em: 12/12/2023

REDEKOP, W. K.; KOOPMANSCHAP, M.A.; STOLK, R.P.; RUTTEN, G.E.; WOLFFENBUTTEL, B.H.; NIESSEN, L.W. *Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in Dutch Patients With Type 2 Diabetes.* **Diabetes Care**, v. 25, n. 3, p. 458–463, 1 mar. 2002. Disponivel em: <https://diabetesjournals.org/care/article/25/3/458/21940/Health-Related-Quality-of-Life-and-Treatment> Acesso em: 11/12/2023

REYNOLDS, J. T.; HOMEL, P.; CANTEY, L.; EVANS, E.; HARDING, P.; GOTCH, F.; WUERTH, D.; FINKELSTEIN, S.; LEVIN, N.; KLIGER, A.; SIMON, D.B.; FINKELSTEIN, F.O. *A One-Year Trial of In-Center Daily Hemodialysis with an Emphasis on Quality of Life.* **Blood Purification**, v. 22, n. 3, p. 320–328, 2004. Disponivel em: <https://karger.com/bpu/article-abstract/22/3/320/48190/A-One-Year-Trial-of-In-Center-Daily-Hemodialysis?redirectedFrom=fulltext> Acesso em: 17/12/2023

ROSENGREN, A.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S.; SLIWA, K.; ZUBAID, M.; ALMAHMEED, W.A.; BLACKETT, K.N.; SITTHI-AMORN, C.; SATO, H.; YUSUF, S. *Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* **The Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 953–962, set. 2004. Disponivel em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)17019-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)17019-0/abstract) Acesso em: 10/12/2023

ROSS, A. C.; MANSON, J.E.; ABRAMS, S.A.; ALOIA, J.F.; BRANNON, P.M.; CLINTON, S.K.; DURAZO-ARVIZU, R.A.; GALLAGHER, J.C.; GALLO, R.L.; JONES, G.; KOVACS, C.S.; MAYNE, S.T.; ROSEN, C.J.; SHAPSES, A.S. *The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know.* **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 1, p. 53–58, jan.

2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/1/53/2833225?login=false>
Acesso em: 12/12/2023

ROMERA, I.; CEBRIÁN-CUENCA, A.; ÁLVAREZ-GUISASOLA, F.; GOMEZ-PERALTA, F.; REVIRIEGO, J. *A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes*. **Diabetes Ther.** P. 5-19. V. 10, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-018-0535-9>. Acesso em: 20/02/2024

SAFDAR, N.; BAAKZA, H.; KUMAR, H.; NAQVI, A.S. *Non-compliance to diet and fluid restrictions in haemodialysis patients*. **J Pak Med Assoc.** 1995; 45:293–295, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8920608/> Acesso em: 18/12/2023

SACKS, C. R.; PETERSON, R. A.; KIMMEL, P. L. *Perception of Illness and Depression in Chronic Renal Disease*. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 15, n. 1, p. 31–39, jan. 1990. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)80589-0/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)80589-0/abstract) Acesso em: 17/12/2023

SANTOS, A.; ASSUMPÇÃO, A.; MATSUTANI, L.A.; PEREIRA, C.A.B.; LAGE, L.V.; MARQUES, A.P. *Depressão e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia*. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n. 3, p. 317–324, set. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfis/a/YzLKKSVJrSqhzB83QNrpcwc/#> Acesso em: 12/12/2023

SATO, Y.; IWAMOTO, J.; KANOKO, T.; SATOH, K. *Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial*. **Cerebrovasc Dis.** P. 187-192. V. 20. 2005. Disponível em: <https://karger.com/ced/article-abstract/20/3/187/57039/Low-Dose-Vitamin-D-Prevents-Muscular-Atrophy-and?redirectedFrom=fulltext> Acesso em: 13/12/2023

SEREBRUANY, V. L.; GLASSMAN, A.H.; MALININ, A.I.; NEMEROFF, C.B.; MUSSELMAN, D.L.; VAN ZYL, L.T.; FINKEL, M.S.; KRISHNAN, K.R.; GAFFNEY, M.; HARRISON, W.; CALIFF, R.M.; O'CONNOR, C.M. *Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy*. **Circulation**, v. 108, n. 8, p. 939–944, 26 ago. 2003a. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000085163.21752.0A> Acesso em: 19/12/2023

SEREBRUANY, V. L.; GLASSMAN, A.H.; MALININ, A.I.; SANE, D.C.; FINKEL, M.S.; KRISHNAN, R.R.; ATAR, D.; LEKHT, V.; O'CONNOR, C.M. *Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes*. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 14, n. 6, p. 563–567, set. 2003b. Disponível em: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/abstract/2003/09000/enhanced_platelet_endothelial_activation_in.8.aspx Acesso em: 11/12/2023

SEREBRUANY, V. L.; SUCKOW, R.F.; COOPER, T.B.; O'CONNOR, C.M.; MALININ, A.I.; KRISHNAN, K.R.; VAN ZYL, L.T.; LEKHT, V.; GLASSMAN, A.H. *Relationship Between Release of Platelet/Endothelial Biomarkers and Plasma Levels of Sertraline and N-Desmethylsertraline in Acute Coronary Syndrome Patients Receiving SSRI Treatment for Depression*. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 6, p. 1165–1170, jun. 2005.

Disponível em:

<https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/relationship-between-release-of-plateletendothelial-biomarkers-an-4> Acesso em: 10/12/2023

SEREBRUANY, V. L. *Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something?* **The American Journal of Medicine**, v. 119, n. 2, p. 113–116, 1 fev. 2006. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(05\)00357-8/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(05)00357-8/abstract) Acesso em: 19/12/2023

SERGEEV, I. N.; RHOTEN, W. B. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line.* **Endocrinology**, v. 136, n. 7, p. 2852–2861, 1 jul. 1995. Disponível em: <https://acnpsearch.unibo.it/singlejournalindex/2894450> Acesso em: 17/12/2023

SHOBEN, A. B.; RUDSER, K.D.; DE BOER, I.H.; YOUNG, B.; KESTENBAUM, B. *Association of Oral Calcitriol with Improved Survival in Nondialyzed CKD.* **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n. 8, p. 1613–1619, 7 maio 2008. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2008/08000/association_of_oral_calcitriol_with_improved.24.aspx Acesso em: 12/12/2023

SILVA, L.; QUEIROZ, N.N.M.; MELO, F.T.C.; ABRAHÃO, N. J.F.; JANAÚ, L.C.; SOUZA, N. N.J.K.; LEMOS, M.N.; OLIVEIRA, M.C.N.I.; ALCÂNTARA, A.L.; MORAES, L.V.; SILVA, W.M.; SOUZA, Í.J.A.; SAID, N.M.; LEMOS, G.N.; FELÍCIO, K.M.; SANTOS, M.C.; MOTTA, A.R.B.; REIS, M.S.O.; LOBATO, I.J.C.; FIGUEIREDO, P.B.B.; SOUZA, A.C.C.B.; PIANI, P.P.F.; FELÍCIO, J.S. *Improvement in Cardiovascular Autonomic Neuropathy After High-Dose Vitamin D Supplementation in Patients With Type 1 Diabetes.* **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.]. v. 11, p. 605–681. nov. 2020. Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fendo.2020.605681> Acesso em: 14/12/2023

SILVEIRO, S. P.; ARAÚJO, G.N.; FERREIRA, M.N.; SOUZA, F.D.; YAMAGUCHI, H.M.; CAMARGO, E.G. *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, 1 nov. 2011. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/34/11/2353/28762/Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration> Acesso em: 13/12/2023

STRINE, T. W.; KROENKE, K.; DHINGRA, S.; BALLUZ, L.S.; GONZALEZ, O.; BERRY, J.T.; MOKDAD, A.H. *The Associations Between Depression, Health-Related Quality of Life, Social Support, Life Satisfaction, and Disability in Community-Dwelling US Adults.* **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 197, n. 1, p. 61–64, jan. 2009. Disponível em: https://journals.lww.com/jonmd/abstract/2009/01000/the_associations_between_depression.1.aspx Acesso em: 12/12/2023

SKYLER, J. S.; BAKRIS, G.L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R.H.; GROOP, L.; GROOP, P.H.; HANDELSMAN, Y.; INSEL, R.A.; MATHIEU, C.; MCELVAINE, A.T.; PALMER, J.P.; PUGLIESE, A.; SCHATZ, D.A.; SOSENKO, J.M.; WILDING, J.P.; RATNER, R.E. *Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis.* **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241–255, 15 dez. 2017. Disponível em:

<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/66/2/241/35290/Differentiation-of-Diabetes-by-Pa-thophysiology> Acesso em:16/12/2023

SNOW, V.; LASCHER, S.; MOTTUR-PILSON, C. *Pharmacologic Treatment of Acute Major Depression and Dysthymia: Clinical Guideline, Part 1. Annals of Internal Medicine*, p. 738, v. 132, n. 9, 2000. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00010> Acesso em: 10/12/2023

SKRE, I.; ONSTAD, S.; TORGENSEN, S.; KRINGLEN, E. *High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I). Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 84, n. 2, p. 167–173, ago. 1991. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1992-03903-001> Acesso em: 11/12/2023

SOUÇIE, J. M.; MCCLELLAN, W. M. *Early death in dialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology*, v. 7, n. 10, p. 2169–2175, out. 1996. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/abstract/1996/10000/early_death_in_dialysis_patients__risk_fa-ctors_and.15.aspx Acesso em:15/12/2023

SOUZA, A.C.C.B.; OLIVEIRA, M.C.N.I.; LEMOS, G.N.; SILVA, E.R.; SOUZA, Í.J.A.; SILVA, W.M.; ALCÂNTARA, A.L.; SAID, N.M.; MORAES, L.V.; NETO, J.F.A.; PASSOS, S.R.; MONTEIRO, Á.A.A.; QUEIROZ, N.N.M.; MELO, F.T.C.; FELÍCIO, K.M.; SOUZA, D. L.; GOMES, D.L.; MOURÃO, N.A.L.; PIANI, P.P.F.; LOBATO, I.J.C.; FELÍCIO, J.S. *Health-related quality of life in T1DM patients after high-dose cholecalciferol supplementation: data from a pilot clinical trial. Diabetol Metab Syndr*. P. 2-8. V. 46. 2022. Disponível em: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-022-00817-w> Acesso em:13/12/2023

SHULMAN, R.; PRICE, J. D. E.; SPINELLI, J. *Biopsychosocial aspects of long-term survival on end-stage renal failure therapy. Psychological Medicine*, v. 19, n. 4, p. 945–954, nov. 1989. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/biopsychosocial-aspects-of-longterm-survival-on-endstage-renal-failure-therapy/27553BF8E586AA7E0DC285BA337EAE8D> Acesso em:12/12/2023

STEELE, T.E.; FINKELSTEIN, S.H.; FINKELSTEIN, F.O. *Hemodialysis patients and spouses: Marital discord, sexual problems, and depression. J Nerv Ment Dis*. 162:225–237.1976. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/1255152> Acesso em:18/12/2023

STEIDL, J. H. *Medical Condition, Adherence to Treatment Regimens, and Family Functioning. Archives of General Psychiatry*, v. 37, n. 9, p. 1025, 1 set. 1980. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1980-33112-001> Acesso em:16/12/2023

SCHERRER, J. F.; XIA, H.; BUCHOLZ, K.K.; EISEN, S.A.; LYONS, M.J.; GOLDBERG, J.; TSUANG, M.; TRUE, W.R. *A Twin Study of Depression Symptoms, Hypertension, and Heart Disease in Middle-Aged Men. Psychosomatic Medicine*, v. 65, n. 4, p. 548–557, jul. 2003. Disponível em: <https://profiles.wustl.edu/en/publications/a-twin-study-of-depression-symptoms-hypertension-and-heart-diseas> Acesso em:15/12/2023

SENSKY, T.; LEGER, C.; GILMOUR, S. *Psychosocial and Cognitive Factors Associated with Adherence to Dietary and Fluid Restriction Regimens by People on Chronic Haemodialysis*. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 65, n. 1, p. 36–42, 1996. Disponível em:

<https://karger.com/pps/article-abstract/65/1/36/281594/Psychosocial-and-Cognitive-Factors-Associated-with?redirectedFrom=fulltext> Acesso em: 19/12/2023

SPEIGHT, J.; REANEY, M. D.; BARNARD, K. D. *Not all roads lead to Rome-a review of quality of life measurement in adults with diabetes*. **Diabetic Medicine**, v. 26, n. 4, p. 315–327, abr. 2009. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2009.02682.x> Acesso em: 10/12/2023

SBC – SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Volume 107, Nº 3, Suplemento 3 **SBC**, 2016. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf Acesso em: 12/12/2023

SOLOMON, S.D.; CHEW, E.; DUH, E.J.; SOBRIN, L.; SUN, J.K.; VANDERBEEK, B.L.; WYKOFF, C.C.; GARDNER, T.W. *Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association*. **Diabetes Care**. P. 412-418. V. 40, 2017. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/40/3/412/36975/Diabetic-Retinopathy-A-Position-Statement-by-the> Acesso em: 13/12/2023

TAKASAKI, K.; BABAZONO, T.; ISHIZAWA, K.; MIURA, J.; UCHIGATA, Y. *Relationship between diabetic nephropathy and depression: a cross-sectional analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET)*. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 4, n. 1, p. e000310, dez. 2016. Disponível em: <https://drc.bmj.com/content/4/1/e000310> Acesso em: 11/12/2023

TAKEMOTO, F.; SHINKI, T.; YOKOYAMA, K.; INOKAMI, T.; HARA, S.; YAMADA, A.; KUROKAWA, K.; UCHIDA, S. *Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats*. **Kidney international**, [s. l.]. p. 414–420. v. 64, n. 2, 2003. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)49347-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)49347-0/fulltext) Acesso em: 12/12/2023

TSAI, Y.-C.; CHIU, Y.W.; HUNG, C.C.; HWANG, S.J.; TSAI, J.C.; WANG, S.L.; LIN, M.Y.; CHEN, H.C. *Association of Symptoms of Depression With Progression of CKD*. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 60, n. 1, p. 54–61, jul. 2012. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)00533-1/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)00533-1/abstract) Acesso em: 14/12/2023

THACHER, T. D.; CLARKE, B. L. *Vitamin D Insufficiency*. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 1, p. 50–60, jan. 2011. Disponível em: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)60119-5/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)60119-5/fulltext) Acesso em: 18/12/2023

TUTTLE, K. R.; BAKRIS, G.L.; BILOUS, R.W.; CHIANG, J.L.; DE BOER, I.H.; GOLDSTEIN-FUCHS, J.; HIRSCH, I.B.; KALANTAR-ZADEH, K.; NARVA, A.S.; NAVANEETHAN, S.D.; NEUMILLER, J.J.; PATEL, U.D.; RATNER, R.E.; WHALEY-CONNELL, A.T.; MOLITCH, M.E. *Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference*. **Diabetes Care**, v. 37, n. 10, p. 2864–2883, 23 set. 2014.

Disponível em:

<https://diabetesjournals.org/care/article/37/10/2864/30796/Diabetic-Kidney-Disease-A-Report-From-an-ADA> Acesso em: 15/12/2023

TROIDLE, L.; WATNICK, S.; WUERTH, D.B.; GORBAN-BRENNAN, N.; KLIGER, A.S.; FINKELSTEIN, F.O. *Depression and its association with peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients*. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 2, p. 350–354, ago. 2003.

Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(03\)00661-9/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(03)00661-9/abstract) Acesso em: 17/12/2023

TURK, S.; ATALAY, H.; ALTINTEPE, L.; GÜNEY, I.; OKUDAN, N.; TONBUL, H.Z.; GÖKBEL, H.; KÜCÜR, R.; YEKSAN, M.; YILDIZ, A. *Treatment with antidepressive drugs improved quality of life in chronic hemodialysis patients*. **Clinical Nephrology**, v. 65, n. 02, p. 113–118, 1 fev. 2006. Disponível em:

https://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=812&doi=10.5414/CNP65113&L=0 Acesso em: 13/12/2023

TYRING, S.; GOTTLIEB, A.; PAPP, K.; GORDON, K.; LEONARDI, C.; WANG, A.; LALLA, D.; WOOLLEY, M.; JAHREIS, A.; ZITNIK, R.; CELLA, D.; KRISHNAN, R. *Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial*. **The Lancet**, v. 367, n. 9504, p. 29–35, 7 jan. 2006. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67763-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67763-X/abstract) Acesso em: 10/12/2023

VASSALOTTI, J.; CENTOR, R.; TURNER, B.J.; GREER, R.C.; CHOI, M.; SEQUIST, T.D. *Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician*. **The American Journal of Medicine**, v. 129, n. 2, p. 153–162.e7, fev. 2016.

Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(15\)00855-4/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(15)00855-4/fulltext) Acesso em: 19/12/2023

VAN VILSTEREN, M. C. B. A.; DE GREEF, M. H. G.; HUISMAN, R. M. *The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial*. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, n. 1, p. 141–146, 2 nov. 2004.

Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/20/1/141/1818520?login=false> Acesso em: 12/12/2023

VERROTTI, A.; BASCIANI, F.; CARLE, F.; MORGESE, G.; CHIARELLI, F. *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, mar. 1999. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03343541>

Acesso em: 11/12/2023

ZANEI, S. S. V. Análise dos instrumentos de avaliação de qualidade de vida WHOQOLbref e SF-36: confiabilidade, validade e concordância entre pacientes de Unidades de Terapia Intensiva e seus familiares. Doutorado em Enfermagem na Saúde do Adulto—São Paulo: **Universidade de São Paulo**, 22 fev. 2006. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1096360> Acesso em: 14/12/2023

ZEMEL, M. B.; SUN, X. *Dietary Calcium and Dairy Products Modulate Oxidative and Inflammatory Stress in Mice and Humans. The Journal of Nutrition*, v. 138, n. 6, p. 1047–1052, 1 jun. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622098170?via%3Dihub> Acesso em: 17/12/2023

ZELNIKER, T.A.; BRAUNWALD, E. *Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol*. P. 1845-1855. V. 72, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718353683?via%3Dihub>. Acesso em: 20/02/2024

ZHANG, Z.; ZHANG, Y.; NING, G.; DEB, D.K.; KONG, J.; LI, Y.C. *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, 14 out. 2008. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0803751105> Acesso em: 10/12/2023

ZIARNIK, J. P.; FREEMAN, C.W.; SHERRARD, D.J.; CALSYN, D.A. *Psychological Correlates Of Survival On Renal Dialysis. The Journal of Nervous and Mental Disease*, v. 164, n. 3, p. 210–213, mar. 1977. Disponível em: https://journals.lww.com/jonmd/abstract/1977/03000/psychological_correlates_of_survival_on_renal.7.aspx Acesso em: 12/12/2023

ZIEGELSTEIN, R. C.; FAUERBACH, J.A.; STEVENS, S.S.; ROMANELLI, J.; RICHTER, D.P.; BUSH, D.E. *Patients With Depression Are Less Likely to Follow Recommendations to Reduce Cardiac Risk During Recovery From a Myocardial Infarction. Archives of Internal Medicine*, v. 160, n. 12, p. 1818-1823, 26 jun. 2000. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485365> Acesso em: 19/12/2023

ZHOU, Q.; BROWN, J.; KANAREK, A.; RAJAGOPAL, J.; MELTON, D.A. *In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells. Nature*, v. 455, n. 7213, p. 627–632, 1 out. 2008. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature07314> Acesso em: 17/12/2023

WATNICK, S.; WANG, P.L.; DEMADURA, T.; GANZINI, L. *Validation of 2 Depression Screening Tools in Dialysis Patients. American Journal of Kidney Diseases*, v. 46, n. 5, p. 919–924, nov. 2005. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(05\)01109-1/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(05)01109-1/abstract) Acesso em: 13/12/2023

WAI, L.; RICHMOND, J.; BURTON, H.; LINDSAY, R.M. *Influence Of Psychosocial Factors On Survival Of Home-Dialysis Patients. The Lancet*, v. 318, n. 8256, p. 1155–1156, nov.

1981. Disponivel em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(81\)90599-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(81)90599-7/fulltext) Acesso em:15/12/2023

WATNICK, S.; KIRWIN, P.; MAHNENSMITH, R.; CONCATO, J. *The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. American Journal of Kidney Diseases*, v. 41, n. 1, p. 105–110, jan. 2003. Disponivel em:

[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(03\)50015-4/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(03)50015-4/abstract) Acesso em:12/12/2023

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, out. 2009. Disponivel em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912009003063?via%3Dihub> Acesso em: 11/12/2023

WALTERS, B. A. J.; HAYS, R.D.; SPRITZER, K.L.; FRIDMAN, M.; CARTER, W.B.

Health-related quality of life, depressive symptoms, anemia, and malnutrition at hemodialysis initiation. American Journal of Kidney Diseases, v. 40, n. 6, p. 1185–1194, 1 dez. 2002.

Disponivel em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(02\)00247-0/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(02)00247-0/abstract) Acesso em:14/12/2023

WUERTH, D.; FINKELSTEIN, S.H.; CIARCIA, J.; PETERSON, R.; KLIGER, A.S.;

FINKELSTEIN, F.O. *Identification and treatment of depression in a cohort of patients maintained on chronic peritoneal dialysis. American Journal of Kidney Diseases*, v. 37, n. 5,

p. 1011–1017, maio 2001. Disponivel em:

[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(05\)80018-6/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(05)80018-6/abstract) Acesso em: 10/12/2023

WESSINGER S. J.; KAPLAN, M.; CHOI, L.; WILLIAMS, M.; LAU, C.; SHARP, L.;

CROWELL, M.D.;KESHAVARZIAN, A.; JONES, M.P. *Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. Aliment Pharmacol Ther* p. 937–944, v. 23, n. 7, 1 abr.

2006.Disponivel em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2006.02859.x> Acesso em:16/12/2023

WILKINS, C.H.; SHELINE, Y.I.; ROE, C.M.; BIRGE, S.J.; MORRIS, J.C. *Vitamin D*

deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. Am J Geriatr Psychiatry. P. 1032-1040. V. 14, 2006. Disponivel em:

[https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481\(12\)60890-2/abstract](https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481(12)60890-2/abstract) Acesso em:12/12/2023

WUERTH, D.; FINKELSTEIN, S.H.; FINKELSTEIN, F.O. *The identification and treatment of depression in patients maintained on dialysis. Semin Dial.* p. 142–146v. 18, .2005.

Disponivel em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-139X.2005.18213.x> Acesso em:13/12/2023

YARNOFF, B. O.; HOERGER, T.J.;SIMPSON, S.K.; LEIB, A.; BURROWS, N.R.;

SHRESTHA, S.S.; PAVKOV, M.E. *The cost-effectiveness of using chronic kidney disease risk scores to screen for early-stage chronic kidney disease. BMC nephrology*, v. 18, n. 1, p. 85,

13 mar. 2017. Disponivel em:

<https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0497-6> Acesso em:15/12/2023

YU, M. K.; WEISS, N.S.; DING, X.; KATON, W.J.; ZHOU, X.H.; YOUNG, B.A. *Associations between Depressive Symptoms and Incident ESRD in a Diabetic Cohort. Europe PMC (PubMed Central)*, v. 9, n. 5, p. 920–928, 1 maio 2014. Disponível em: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2014/05000/associations_between_depressive_symptoms_and.15.aspx Acesso em:12/12/2023

YUAN, Y.; TSOI, K.; HUNT, R. H. *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? The American Journal of Medicine*, v. 119, n. 9, p. 719–727, 1 set. 2006. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(05\)01064-8/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(05)01064-8/abstract) Acesso em: 11/12/2023

APÊNDICE 01 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Vitamina D, complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 2 e microbiota intestinal.

Investigador Principal: João Soares Felício

Endereço do Centro de Pesquisa: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Setor de Pesquisa clínica em Endocrinologia, Belém/PA, CEP: 66073-005

Telefone(s) para horário comercial: (91) 3229-1329

Número(s) de contato 24 horas: (91) 9 9988-2972

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.

1) QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

O diabetes mellitus tipo 2 é uma das doenças crônicas mais preocupantes da atualidade, acometendo entre 85% e 90% do total de diabéticos. Alguns estudos demonstraram melhora nos níveis de hemoglobina glicada e das complicações crônicas em pacientes diabéticos tratados da deficiência de vitamina D, contudo existem poucas pesquisas sobre a influência da suplementação de vitamina D no controle glicêmico de diabéticos não deficientes. Além disso, alguns estudos têm demonstrado mudança na flora intestinal de pacientes em uso de metformina e inibidores da DPP-4. A proposta inicial deste projeto é avaliar o efeito da metformina e do inibidor da DPP-4 na microbiota intestinal. Outro objetivo é avaliar o impacto da suplementação de vitamina D nos níveis glicêmicos, nas complicações crônicas do diabetes tipo 2, em especial a neuropatia autonômica cardiovascular demonstrando se existe retardo na sua evolução destas.

TCLE versão 4.1.1 datado de 04 de abril de 2023 - Vitamina D, complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 2 e microbiota intestinal.

Iniciais/rubrica do médico(a): _____ Iniciais/rubrica do(a) paciente: _____ Iniciais/rubrica da testemunha: _____ 1 de 8

2) POR QUE FUI ESCOLHIDO? QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

Você foi escolhido por ter diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e idade maior que 30 anos, e também por estar fazendo uso de medicações antidiabéticas orais. O estudo será conduzido em 200 pessoas de ambos os sexos.

Você pode ter sido escolhido por não ter diabetes mellitus tipo 2 e ter idade maior que 30 anos, sem uso de suplementação de vitamina D. Para este grupo de voluntários saudáveis participarão 50 indivíduos. Neste grupo você será submetido apenas a uma coleta sanguínea e de urina para avaliação dos exames descritos na visita 1. Adicionalmente, 30 ml de sangue total e 30 ml de urina serão coletados para dosagens futuras em biorrepositório.

3) EU SOU OBRIGADO(A) PARTICIPAR?

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

4) QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

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

5) 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.

Caso você participe antes do estudo da vitamina D só do protocolo da microbiota intestinal, você realizará quatro visitas para coleta de fezes e análise da microbiota antes e após o uso de metformina ou inibidor da DPP-4. Nos pacientes em que for administrado o inibidor da DPP-4, estes realizarão seu uso por três meses. Após esse período, receberão metformina XR semelhante ao outro grupo por um período de três meses sendo coletado fezes para a análise da sua microbiota ao final.

Do mesmo modo, para o protocolo da Vitamina D serão realizadas quatro visitas.

TCLE versão 4.1.1 datado de 04 de abril de 2023 - Vitamina D, complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 2 e microbiota intestinal.

Iniciais/rubrica do médico(a): _____ Iniciais/rubrica do(a) paciente: _____ Iniciais/rubrica da testemunha: _____ 2 de 8

Na visita 1 você será entrevistado e instruído a utilizar um sensor de monitoramento contínuo de glicose e/ou a realizar durante 5 dias consecutivos o perfil de glicose de 4 a 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 e na hora de dormir, e será submetido ao exame de monitorização pressórica nas 24 horas, testes de neuropatia autonômica cardiovascular e periférica, retinografia, dosagens de microalbuminúria nas 24 horas para avaliar o seu rim e coletas de sangue e urina. Além disso, será realizada sua análise genética completa, incluindo sequenciamento de exoma e RNAs não- codificantes bem como a elaboração de painel de polimorfismos para avaliar possíveis associações com microbiota, vitamina D e Doença Arterial Obstrutiva Periférica. Adicionalmente, será realizado acompanhamento clínico, e que essas atividades não gerarão nenhum custo a você.

Na visita 2, após avaliação dos resultados da visita 1 dentro um período válido, 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) ou placebo, de acordo com os seus níveis de vitamina no sangue, e não modificar as doses dos hipoglicemiantes orais 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. Dos 100 mL da amostra total de sangue coletado durante o estudo, 50 mL serão armazenados em biorrepositório.

Serão ainda aplicáveis procedimentos padronizados para avaliação de complicações e controle glicêmico do diabetes mellitus tipo 2.

TCLE versão 4.1.1 datado de 04 de abril de 2023 - Vitamina D, complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 2 e microbiota intestinal.

Iniciais/rubrica do médico(a): _____ Iniciais/rubrica do(a) paciente: _____ Iniciais/rubrica da testemunha: _____ 3 de 8

6) COMO SERÃO COLETADAS AS AMOSTRAS DE SANGUE?

É possível que sejam necessários os procedimentos abaixo:

Duas amostras de sangue (total 50 ml) serão colhidas 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, TNF-alfa, peptídeo-C, 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 50ml) 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 na clínica.

7) QUAIS OS RISCOS DESTE ESTUDO?

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.

Será garantida assistência integral e gratuita a você, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário.

8) QUANTO AO ARMAZENAMENTO DE AMOSTRA BIOLÓGICA:

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 HUJBB/UFGA, sob a responsabilidade do Prof. Dr. João Soares Felício com a finalidade de utilizá-las caso surjam novos marcadores relacionados ao Diabetes Mellitus tipo 2 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.

TCLE versão 4.1.1 datado de 04 de abril de 2023 - Vitamina D, complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 2 e microbiota intestinal.

Iniciais/rubrica do médico(a): _____ Iniciais/rubrica do(a) paciente: _____ Iniciais/rubrica da testemunha: _____ 4 de 8

9) 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.

O pesquisador responsável dará acesso aos resultados de exames e de tratamento ao médico do participante ou a você sempre que solicitado e/ou indicado.

10) 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 pessoais 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.

11) QUANTO A POSSÍVEL PESQUISA FUTURA

Ressaltamos que as amostras biológicas armazenadas podem ser utilizadas em pesquisas futuras, desde que previamente aprovadas pelo CEP/HUJBB e que a cada nova pesquisa realizada pelo patrocinador ou por Pesquisadores independentes está condicionada a:

- a) Apresentação de novo projeto de pesquisa para ser analisado e aprovado pelo CEP
- b) Reconsentimento do participante de pesquisa por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto de pesquisa (ou, quando devidamente justificado, a obtenção de aprovação da dispensa do Termo pelo Comitê).

12) 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.

TCLE versão 4.1.1 datado de 04 de abril de 2023 - Vitamina D, complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 2 e microbiota intestinal.

Iniciais/rubrica do médico(a): _____ Iniciais/rubrica do(a) paciente: _____ Iniciais/rubrica da testemunha: _____ 5 de 8

13) EU VOU TER ALGUM CUSTO?

Não haverá nenhum custo para você, para a consulta e exames relacionados ao estudo.

14) COMO SEREI INFORMADO SOBRE OS RESULTADOS DO ESTUDO?

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

15) 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.

16) COM QUEM EU POSSO CONVERSAR A RESPEITO DESTE ESTUDO?

Você tem o direito de fazer perguntas a respeito dos possíveis riscos deste estudo a qualquer momento. Você será informado a respeito de qualquer informação de segurança relacionada ao estudo ou ao medicamento em estudo/placebo.

Caso você tenha dúvidas a respeito do estudo ou apresente alguma lesão relacionada à pesquisa, entre em contato com:

Nome do Investigador Principal: João Soares Felício

Telefone(s) para horário comercial: (91) 32016760

Número(s) de contato 24 horas: (91) 9 9988-2972

Se precisar de mais informações sobre os seus direitos como participante de estudo ou tiver qualquer questão relacionada com a ética no estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética (CEP) da instituição:

Nome: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, 1º andar, Guamá - Belém/PA - CEP: 66073-005

Telefone: (91) 32016654

E-mail: cephujbb@gmail.com

Horário de Funcionamento: Segunda à sexta-feira das 09:00h às 15:00h

O CEP é um comitê formado por membros médicos / científicos e não científicos, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, segurança e bem estar dos participantes envolvidos em ensaios clínicos. O CEP aprova o estudo e controla a sua condução.

17) 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.

☐ Tenho diabetes mellitus Tipo 2

☐ Não tenho diabetes mellitus tipo 2 – grupo controle saudável

Receberei uma via deste termo assinada e rubricada em todas as páginas pela pessoa responsável pela obtenção deste documento e que a outra via ficará armazenada no centro de pesquisa junto ao pesquisador responsável.

TCLE versão 4.1.1 datado de 04 de abril de 2023 - Vitamina D, complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 2 e microbiota intestinal.

Iniciais/rubrica do médico(a): _____ Iniciais/rubrica do(a) paciente: _____ Iniciais/rubrica da testemunha: _____ 7 de 8

Nome do(a) Paciente: _____

Assinatura do representante legal: _____

Assinatura do(a) Paciente: _____

Nome da Testemunha Imparcial: _____

Data: ____/____/____

Assinatura da Testemunha Imparcial: _____

Data: ____/____/____

Nome do representante legal: _____

Data: ____/____/____

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

Nome do responsável pela condução da discussão sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE 02 - VISITA DE TRIAGEM



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO VISITA 1

DATA: _____
 INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____
 NÚMERO DO (A) PACIENTE: _____
 Matrícula da instituição: _____
 Atualização do contato: _____
 Atualização de Endereço: _____

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

1.1 - Data da Obtenção do TCLE: _____

1.2 - Versão do TCLE obtido: _____

 Assinatura, carimbo e data.

2 - DEMOGRAFIA.

2.1 - Data de Nascimento: _____

2.2 - Idade: _____

2.3 Sexo: _____

Visita 1 - Vitamina D, complicações crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2 e microbiota intestinal - Versão 1.0, datado em 26/02/2023. HUJBB-UFPA.

2.4 Raça: Branca ☐ Amarela ☐ Preta ☐ Parda ☐ Indígena ☐

2.5 Etnia: Hispânico ou Latino ☐ Não Hispânico ou Latino ☐ Desconhecido ☐

2.6 COR DA PELE: Branca ☐ Amarela ☐ Preta ☐ Parda ☐ OUTRA

----- 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 - HISTÓRIA DO DIABETES.

4.1 Data do início do diabetes: _____

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

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

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

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

4.6 Há história de doença arterial coronariana conhecida? SIM ☐ ou NÃO ☐ Caso sim especifique.

4.7 Há história de doença arterial periférica? SIM ☐ ou NÃO ☐ Caso sim, especifique.

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

4.9 Há história de hipertensão arterial sistêmica? SIM ☐ ou NÃO ☐ Caso sim, especifique.

4.10 Há história de dislipidemia? SIM ☐ ou NÃO ☐ Caso sim, especifique.

Visita 1 - Vitamina D, complicações crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2 e microbiota intestinal - Versão 1.0, datado em 26/02/2023. HUJBB-UFPA.

5 - HISTÓRIA ESPECÍFICA:

5.1- Há história prévia de doenças do metabolismo ósseo? SIM ☐ ou NÃO ☐ Caso sim, especifique.

5.2- Há história prévia de doença hepática? SIM ☐ ou NÃO ☐ Caso sim, especifique.

5.3- Há história prévia de níveis anormais de creatinina? SIM ☐ ou NÃO ☐ Caso sim, especifique.

5.4- Paciente está em uso de vitamina D ou cálcio? 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: _____

6.8 - RESPIRATÓRIO: _____

6.9 - VASCULAR PERIFÉRICO: _____

6.10 - HEMATOLINFÁTICO: _____

6.11 - GASTROINTESTINAL: _____

6.12 - HEPATOBILIAR: _____

6.13 - RENAL: _____

Visita 1 - Vitamina D, complicações crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2 e microbiota intestinal - Versão 1.0, datado em 26/02/2023. HUJBB-UFPA.

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:

Visita 1 - Vitamina D, complicações crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2 e microbiota intestinal - Versão 1.0, datado em 26/02/2023. HUJBB-UFPA.

8.1 - MEDICAÇÕES PARA TRATAMENTO DO DIABETES (últimos 3 meses).

8.2 - OUTRAS MEDICAÇÕES (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.

9 - SINAIS VITAIS E MEDIDAS FÍSICAS.

9.1 - Medidas de Pressão Arterial (PA) e Pulso (FC).

O(a) paciente deve estar em repouso, sentado, por pelo menos 5 minutos, o tempo entre as aferições deve ser no intervalo de 2 minutos.

Braço Direito

Hora: ____:____ PA: _____ mmHg Fc: _____

Hora: ____:____ PA: _____ mmHg Fc: _____

Hora: ____:____ PA: _____ mmHg Fc: _____

PAM: _____ mmHg

Braço Esquerdo

Hora: ____:____ PA: _____ mmHg Fc: _____

Hora: ____:____ PA: _____ mmHg Fc: _____

Hora: ____:____ PA: _____ mmHg Fc: _____

PAM: _____ mmHg

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

9.2 - MEDIDAS FÍSICAS:

9.2.1 - PESO.

9.2.1.1 - O(a) paciente com roupas leves sem meia e sem sapato? SIM ☐ ou NÃO ☐
Caso não, especifique.: _____

9.2.1.2 - O(a) paciente foi pesado com bexiga vazia? SIM ☐ ou NÃO ☐ Caso não, especifique: _____

Visita 1 - Vitamina D, complicações crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2 e microbiota intestinal - Versão 1.0, datado em 26/02/2023. HUJBB-UFPA.

9.2.1.3 - Peso: _____ Kg.

9.2.2 - ESTATURA:

9.2.2.1 - Estatura: _____ cm.

9.2.2.2 - IMC: _____.

9.2.3 – CIRCUNFERÊNCIA:

9.2.3 - Abdominal/Cintura: _____ cm.

9.2.4 - Quadril: _____ cm.

Assinatura, carimbo e data.

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 NEUROLÓGICO: SIM ☐ ou NÃO ☐ caso sim, especifique.

10.2 - EXAME NEUROLÓGICO PERIFÉRICO: SIM ☐ ou NÃO ☐

Assinatura, carimbo e data.

11 - COLETA LABORATORIAL DA VISITA 1.

Nº pedido: _____

Hemograma. Data:	HbA1C. Data:
Glicemia. Data:	Cálcio total. Data:
Cálcio ionizado. Data:	Zinco. Data:

Visita 1 - Vitamina D, complicações crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2 e microbiota intestinal - Versão 1.0, datado em 26/02/2023. HUJBB-UFPA.

Albumina. Data:	Fósforo. Data:
(PCR) ultra-sensível. Data:	peptídeo C. Data:
TGO. Data:	TGP. Data:
Sódio. Data:	Potássio. Data:
Colesterol total e frações. Data:	25(OH)D. Data:
Urina rotina. Data:	TNF-alfa. Data:

Obs. (se necessário):

Assinatura, carimbo e data.

12 - EXAMES COMPLEMENTARES:

12.1 - MAPA.

Data de realização: _____

Obs. (se necessário):

Assinatura, carimbo e data.

12.2 - TESTE DE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E PERIFÉRICA.

Data de realização: _____

Obs. (se necessário):

Assinatura, carimbo e data.

12.3 - PERFIL DE SETE PONTOS DE GLICEMIA CAPILAR.

Data de realização: _____

Obs. (se necessário):

Visita 1 - Vitamina D, complicações crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2 e microbiota intestinal - Versão 1.0, datado em 26/02/2023. HUJBB-UFPA.

Assinatura, carimbo e data.

12.4 - EXAME DE RETINOGRRAFIA.

Data de realização: _____

Obs. (se necessário):

Assinatura, carimbo e data.

12.5 - INSTALAÇÃO DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE GLICOSE DE 6 A 14 DIAS COM O SENSOR DA FREESTYLE LIBRE.

Data de realização: _____

Obs. (se necessário):

Assinatura, carimbo e data.

12.6 - EXAME DE ÍNDICE TORNOZELO BRAQUIAL (ITB).

Data de realização: _____

Obs. (se necessário):

Assinatura, carimbo e data.

13 - QUANTO A APLICAÇÃO DOS QUESTIONÁRIOS:

13.1 - Inventário de depressão de Beck Data: _____

13.2 - EQ-5D Data: _____

13.3 - DQOL-Brasil Data: _____

Obs. (se necessário):

Visita 1 - Vitamina D, complicações crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2 e microbiota intestinal - Versão 1.0, datado em 26/02/2023. HUJBB-UFPA.

Assinatura, carimbo e data.

14 - QUANTO AOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:

14.1 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:

15 - COMENTÁRIOS ADICIONAIS:

16 - CONDUTA MÉDICA:

Assinatura, carimbo e data.

ANEXO 01 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: VITAMINA D NO CONTROLE E COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 E MICROBIOTA INTESTINAL.

Pesquisador: João Soares Felício

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 3

CAAE: 88974918.6.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Encaminhamento_2023_04_05

Justificativa: Segue para apreciação deste comitê de ética em pesquisa.

Data do Envio: 26/05/2023

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.101.797

Apresentação da Notificação:

Apresentação dos seguintes documentos:

- PROTOCOLO DE PESQUISA versão 5.1 de 04 de abril 2023 e

- TCLE versão 4.1.1 datado de 04 de abril de 2023

Objetivo da Notificação:

Racional da Emenda

1 — Necessidade de mudanças e correções no estudo:

Resumo das alterações:

1.1 - Alteração do nome de autores: Valéria Suênya Galvão Leal Freire, Priscila

Boaventura Barbosa de Figueiredo.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS, 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-005

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 6.101.797

1.2 - Inclusão do nome de autor: Danielle Dias da Silva Pinheiro

1.3 - Mudança na metodologia:

a.1 Alteração dos critérios de inclusão:

- O critério iv foi atualizado de pacientes com GFR 60 mL/min/1,73m² para GFR 60 mL/min/1,73m² para pacientes com UACR 30 e 300 mg/g.

a.2 Alteração dos critérios de exclusão:

- O critério ii que excluía pacientes com tratamento prévio com insulina (a exceção de uso de insulina em períodos de descompensação aguda) foi atualizado para pacientes com nível de de 25(OH)D 12 ng/ml.

- Exclusão do critério v - níveis anormais de creatinina.

- O critério vi passou a ser numerado como critério v, sem alteração do seu texto.

- O critério vii passou a ser numerado como critério vi, sem alteração do seu texto.

- O critério viii passou a ser numerado como critério vii, sem alteração do seu texto.

- O critério ix passou a ser numerado como critério viii, sem alteração do seu texto.

- O critério x passou a ser numerado como critério ix, sem alteração do seu texto.

a.3 Coleta de dados:

- Será coletado perfil de 7 pontos da glicemia capilar por 5 dias antes das visitas subsequentes.

2- Justificativa da Emenda: A emenda ao protocolo foi necessária para contemplar alterações nos critérios de inclusão e exclusão. O nome de dois autores do estudo também foram atualizados para correção.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os principais riscos consistem em efeitos colaterais das coletas laboratoriais regulares a cada seis meses e na revelação da identidade do paciente a qual permanecerá sob sigilo.

Benefícios:

Os principais benefícios seriam a identificação de possíveis efeitos da microbiota sobre o DM2.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Pesquisa já aprovada previamente antes da implantação da plataforma Brasil. O estudo é relevante e contribuirá cientificamente. A relação risco-benefício é aceitável.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS, 4487

Bairro: GUAMA

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

CEP: 66.073-005

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

**UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 6.101.797

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados.

Recomendações:

Aprovado sem recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa aprovada sem pendências para ser desenvolvida no Hospital Universitário João de Barros Barreto – UFPA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Encaminhamento_2023_04_05.PDF	26/05/2023 14:08:12	João Soares Felício	Postado
Outros	Vitamina_D_DM2_complicacoes_microb iota_v_5_1_04_abril_2023.pdf	26/05/2023 14:08:30	João Soares Felício	Postado
Outros	TCLE_V_4_1_1_04abr2023_Vitamina_D _complicacoes_cronicas_DM2_microbiot a.pdf	26/05/2023 14:09:11	João Soares Felício	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 05 de Junho de 2023

Assinado por:

**Kátia Regina Silva da Fonseca
(Coordenador(a))**

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS, 4487

Bairro: GUAMA

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

CEP: 66.073-005

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

ANEXO 02 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI		
NOME:	Idade:	Prontuário:
	Data:	Nota:

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o quera
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões	18	0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais apetite
14	0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo 3 Acredito que pareço feio	19	0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio 2 Perdi mais do que 5 quilos 3 Perdi mais do que 7 quilos Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____
15	0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho	20	0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
16	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir	21	0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo
17	0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa		

NOTA: Os valores básicos são: 0-9 indicam que o indivíduo não está deprimido, 10-18 indicam depressão leve a moderada, 19-29 indicam depressão moderada a severa e 30-63 indicam depressão severa. Valores maiores indicam maior severidade dos sintomas depressivos.

ANEXO 03 – QUESTIONÁRIO EQ-5D-5L



Questionário de saúde

Versão em Português para o Brasil

(Portuguese version for Brazil)

Abaixo de cada título, por favor marque O quadrado que melhor descreve sua saúde HOJE.

MOBILIDADE

- Não tenho problemas em andar ☐
- Tenho problemas leves em andar ☐
- Tenho problemas moderados em andar ☐
- Tenho problemas graves em andar ☐
- Não consigo andar ☐

CUIDADOS PESSOAIS

- Não tenho problemas para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas leves para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas moderados para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas graves para me lavar ou me vestir ☐
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ☐

ATIVIDADES HABITUAIS *(ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)*

- Não tenho problemas em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas leves em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas moderados em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas graves em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Sou incapaz de realizar as minhas atividades habituais ☐

DOR / MAL ESTAR

- Não tenho dores ou mal-estar ☐
- Tenho dores ou mal-estar leves ☐
- Tenho dores ou mal-estar moderados ☐
- Tenho dores ou mal-estar fortes ☐
- Tenho dores ou mal-estar extremos ☐

ANSIEDADE / DEPRESSÃO

- Não estou ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou levemente ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou muito ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a ☐