



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA

Danilo Evangelista Costa

Fernando Moraes da Costa Chagas

**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D SOBRE OS ESTÁGIOS INICIAIS DA DOENÇA
RENAL DO DIABETES EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**

BELÉM - PA

2024

Danilo Evangelista Costa

Fernando Moraes da Costa Chagas

**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D SOBRE OS ESTÁGIOS INICIAIS DA DOENÇA
RENAL DO DIABETES EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Monografia apresentada junto à Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Pará como
requisito para obtenção do título de Bacharel em
Medicina

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Contente
Braga de Souza

BELÉM - PA

2024

Danilo Evangelista Costa

Fernando Moraes da Costa Chagas

**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D SOBRE OS ESTÁGIOS INICIAIS DA DOENÇA
RENAL DO DIABETES EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção de grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Carolina
Contente Braga de Souza

Data de aprovação: ____/____/____

Conceito:

BANCA EXAMINADORA:

NOME/INSTITUIÇÃO

NOME/INSTITUIÇÃO

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus por me permitir explorar a vida com determinação, segurança e paz. Agradeço à minha mãe e ao meu pai, Maria e Valmir, por serem fontes de inspiração e por todo o empenho incondicional depositado em minha criação.

Quero agradecer a todos os meus familiares, como minha tia Diana, que sempre foi um dos pilares da minha educação. Ao Dr. Marinaldo, por me inspirar e ter me apresentado à medicina. Meu obrigado aos meus sogros, Izabel e Paulo, por todo o carinho, conselhos e apoio incondicional depositados nesses anos de estudo. À minha avó Maria e à Tia Socorro, por todos os cafés da tarde, orações e palavras de acalento nos meus dias difíceis. Agradeço ao meu cunhado, Ícaro pela parceria. E ao meu amor, Isabelly, pelo companheirismo, compreensão e carinho em todos esses anos.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Ana Carolina Contente, por todo o empenho e atenção depositados neste trabalho e pela extraordinária habilidade de solucionar e explicar os erros para que fossem corrigidos. Agradeço aos meus professores Fernando Pimentel, Carlos Monteiro, Gabriel Duarte e amigos André Alencar e Gabriel Lobato. A todos os outros professores e mentores que fizeram parte do meu crescimento, meu sincero obrigado.

Meu agradecimento aos meus colegas de faculdade Antônio, Fábio, Fernando e Ralf, que foram parceiros no enfrentamento das adversidades desse percurso acadêmico e que tornaram a jornada mais serena e prazerosa. Agradeço também a todos os demais amigos pelo companheirismo e compreensão.

Danilo Evangelista

AGRADECIMENTOS

À minha família e a todos que me acompanharam por todo apoio e compreensão ao longo da trajetória.

À dra. Ana Carolina Contente, orientadora deste trabalho, por ter aceitado e conduzido esse trabalho conosco

À Universidade Federal do Pará e ao Hospital João de Barros Barreto por ter possibilitado um enorme aprendizado nesses espaços físicos.

Fernando Chagas

RESUMO

A doença renal do diabetes (DRD) é a principal causa de doença renal crônica. O primeiro sinal clínico é a microalbuminúria, também denominada de excreção urinária de albumina (EUA) elevada. Estudos experimentais, observacionais e ensaios clínicos sugerem que a vitamina D (VD) pode retardar o avanço da DRD, por meio de ação isolada ou sinérgica com inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona. O presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos de altas doses de colecalciferol sobre a EUA elevada e taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Para isso foi realizado ensaio clínico, não randomizado, no qual pessoas com DM1 atendidas no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, foram recrutadas, e selecionadas aquelas com $TFG \geq 30$ ml/min/1,73 m² e microalbuminúria (≥ 30 mg/g ou 30 mg/24h e < 300 mg/g ou 300 mg/24h). Os pacientes foram divididos em dois grupos a partir de níveis basais de 25-hidroxi-vitamina D – 25(OH)D, com administração de 10.000 UI/dia de colecalciferol se 25(OH)D < 30 ng/ml e 4000 UI/ dia se 25(OH)D ≥ 30 ng/ml, por um período de 12 semanas. Antes e após a intervenção, foram coletadas: microalbuminúria de 24 horas, microalbuminúria isolada e creatinina. Foram incluídos neste estudo 17 pessoas, com média de idade de $27,11 \pm 9,29$ anos e tempo médio de duração do DM1 de $12,40 \pm 7,89$ anos. Observou-se redução nos níveis de albuminúria de 24h ($84,37 \pm 67,21$ versus $60,6 \pm 67,6$ mg/24 h, $p < 0,004$), além de aumento discreto na creatinina sérica ($0,76 \pm 0,24$ versus $0,81 \pm 0,17$ mg/dl, $p = 0,091$) e redução na TFG ($114,11 \pm 23,84$ versus $106,35 \pm 16,57$). 6 pacientes da amostra inicial (6/17; 35%) classificados como microalbuminúricos evoluíram com conversão para normoalbuminúria e observou-se neste subgrupo queda na TFG (120 ± 22 versus $104 \pm 21,8$ ml/min/m², $p = 0,015$). Além disso, detectou-se menor duração do DM1 neste subgrupo comparado ao grupo principal ($9,58 \pm 5,73$ versus $13,94 \pm 8,71$ anos). Portanto, os resultados do presente ensaio sugerem que a suplementação de altas doses de VD pode promover redução da EUA e diminuição da hiperfiltração em indivíduos com DM1 e DRD nos estágios iniciais, em especial naqueles com menor duração do DM1.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1; Doença Renal do Diabetes; Vitamina D

ABSTRACT

Diabetic Kidney Disease (DKD) is the leading cause of chronic kidney disease. The initial clinical sign is microalbuminuria, also referred to as elevated Urinary Albumin Excretion (UAE). Experimental, observational studies, and clinical trials suggest that Vitamin D (VD) can slow the progression of DKD, through isolated or synergistic action with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. This study aimed to evaluate the effects of high doses of cholecalciferol on elevated UAE and the Glomerular Filtration Rate (GFR) in patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). A non-randomized clinical trial was conducted, recruiting T1DM patients from the Endocrinology outpatient clinic of the João de Barros Barreto University Hospital. Participants were selected with a GFR > 30 ml/min/1.73 m² and microalbuminuria (> 30 mg/g or 30 mg/24h and < 300 mg/g or 300 mg/24h). Patients were divided into two groups based on baseline levels of 25-hydroxy-vitamin D – 25(OH)D, receiving 10,000 IU/day of cholecalciferol if 25(OH)D < 30 ng/ml, and 4000 IU/day if 25(OH)D > 30 ng/ml, over 12 weeks. Data collected before and after the intervention included 24-hour microalbuminuria, isolated microalbuminuria, and creatinine. Seventeen individuals participated in this study, with an average age of 27.11 ± 9.29 years and an average T1DM duration of 12.40 ± 7.89 years. A significant increase in 25(OH)D levels (25.48 ± 6.29 versus 50.35 ± 24.2 ng/ml, $p < 0.001$) was observed, associated with a reduction in 24h albuminuria levels (84.37 ± 67.21 versus 60.6 ± 67.6 mg/24 h, $p < 0.004$). However, a slight increase in serum creatinine (0.76 ± 0.24 versus 0.81 ± 0.17 mg/dl, $p = 0.091$) and a reduction in GFR (114.11 ± 23.84 versus 106.35 ± 16.57) were noted. Six participants (6/17; 35%) with microalbuminuria progressed to normoalbuminuria, but slight changes in creatinine (0.66 ± 0.16 versus 0.76 ± 0.15 mg/dl, $p = 0.015$) and GFR (120 ± 22 versus 104 ± 21.8 ml/min/m², $p = 0.015$) were observed in this subgroup. Additionally, this subgroup had a shorter duration of T1DM compared to others (9.58 ± 5.73 versus 13.94 ± 8.71 years). Therefore, the results of this trial suggest that high-dose VD supplementation may reduce UAE and hyperfiltration in this population with T1DM and DKD, particularly in those with a shorter duration of T1DM.

Key-words: Type 1 diabetes; Diabetic Kidney Disease; Vitamin D

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 - Estágios de classificação da DRC de acordo com a KDIGO.....	30
Figura 2 - Estrutura química das principais formas de vitamina D e síntese de metabólitos biologicamente ativos.....	34
Figura 3 - Processos fotoquímicos presentes no metabolismo da Vitamina D.....	35
Figura 4 - Fluxograma de triagem e divisão dos pacientes segundo níveis basais de 25(OH)D.....	42
Figura 5 - Fluxograma das visitas (Procedimentos da coleta de dados).....	49
Figura 6 - Gráfico de distribuição das pessoas com DM1 e DRD em estágios iniciais, conforme níveis de VD inicial.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número estimado total de adultos (20-79 anos) vivendo com o Diabetes em 2021, 2030 e 2045.....	17
Tabela 2 - Diagnóstico Médico Autorreferido de Diabetes – Percentual – 2019.....	18
Tabela 3 - Glicemia de Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose.....	22
Tabela 4 - Diagnóstico da Diabetes Mellitus.....	23
Tabela 5 - Prevalência de DM1 na População Mundial e no Brasil em 2022..	24
Tabela 6 - Valores de Referência de 25(OH)D.....	36
Tabela 7 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais da amostra total de pessoas com DM1 e DRD em estágios iniciais (A2).....	51
Tabela 8 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais do subgrupo em que se deu a conversão do estágio de microalbuminúria para normoalbuminúria.....	53
Tabela 9 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais do subgrupo que se preservou o estado de microalbuminúria.....	56

LISTA DE SIGLAS

1,25(OH)2D3	1,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol)
25(OH)D	25-hidroxitamina D
25(OH)D3	25-hidroxitamina D3 (calcidiol)
ADA	Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association)
CKD-EPI	Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica
DEQAS	Esquema Internacional de Avaliação de Qualidade Externa de Vitamina D
DM	Diabetes Mellitus
DM1A	Diabetes Mellitus tipo 1A
DM1B	Diabetes mellitus tipo 1B
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DRC	Doença Renal do Diabetes
EUA	Excreção Urinária de Albumina
GJ	Glicemia de Jejum
Hb1AC	Hemoglobina Glicada
IDF	Federação Internacional do Diabetes (International Federation Diabetes)
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IL-6	Interleucina-6
KDIGO	Doença Renal: Melhorando os Resultados Globais
MDRD	Modificação da dieta na doença renal
NF-KB	Fator Nuclear Kappa B
NGSP	Programa Nacional de Padronização de Glicohemoglobina
NIST	Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia
NPH	Protamina Neutra Hagedorn (insulina)
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PKC	Proteína Kinase C
PKC-beta	Proteína kinase C-beta
PKC-delta	Proteína quinase C-delta
PTH	Hormônio da Paratireóide
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SGLT2	Cotransportador Sódio-Glicose 2 (Sodium-glucose Cotransporter-2)
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TA	Termo de Assentimento
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
UACR	Proporção de albumina/creatinina urinária
VD	Vitamina D
VDBP	Proteína de ligação à vitamina D
VDR	Receptor de vitamina D
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Diabetes Mellitus	16
2.1.1 Definição	16
2.1.2 Epidemiologia.....	17
2.1.3 Classificação do Diabetes Mellitus	18
2.1.4 Diagnóstico	21
2.2 Diabetes Mellitus tipo 1	23
2.2.1 Epidemiologia.....	23
2.2.2 DM1 imunomediado	24
2.2.3 DM1 idiopático	25
2.2.4 Prevenção de Complicações relacionadas ao DM1	26
2.3 Doença Renal do Diabetes	26
2.3.1 Diagnóstico da DRD.....	27
2.3.2 Tratamento da DRD	31
2.4 Vitamina D.....	32
2.5 Vitamina D x DM1 x Doença Renal do Diabetes	38
3 OBJETIVOS.....	40
3.1 Objetivo geral	40
3.2 Objetivos secundários.....	40
4 METODOLOGIA	41

4.2 Tipo de Estudo	41
4.3 Local e Período de Estudo	41
4.4 Desenho do Estudo.....	41
4.5 Critérios de Inclusão.....	42
4.6 Critérios de exclusão	43
4.7 Coleta de dados.....	44
4.8 Aspectos éticos.....	50
4.9 Análise dos dados.....	50
5 RESULTADOS	51
6 DISCUSSÃO	58
7 CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	65
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	71
APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO	76
APÊNDICE C – VISITA 1 – TRIAGEM	85
APÊNDICE D – VISITA 2.....	92
APÊNDICE E – VISITA 3.....	96
APÊNDICE F – VISITA 4 – FINAL	100
ANEXO A – EQUAÇÃO CKD-EPI.....	102
ANEXO B – APROVAÇÃO DO CEP	103
ANEXO C – APROVAÇÃO DA EMENDA	104

1 INTRODUÇÃO

A doença renal do diabetes (DRD) é a principal causa de doença renal crônica (DRC) e de falência renal no mundo (ADA, 2024; SBD, 2023). Está bem estabelecido que esta condição surge a partir do estado hiperglicemiante, gerando alterações estruturais no rim (Tommerdahl et al., 2022). O primeiro sinal clínico da DRD é a excreção urinária de albumina (EUA) elevada, anteriormente chamada de microalbuminúria (ADA, 2024).

A DRD resulta de um estado de hipertensão glomerular e hiperfiltração do néfron (Tommerdahl et al., 2022). Em função dessas alterações, há deslocamento dos cotransportadores de sódio-glicose 2 (*sodium glucose cotransporter 2* [SGLT2]) para os túbulos proximais, o que gera uma resposta negativa por diminuição de sódio na mácula densa dos túbulos distais e resultando no estado de hipertensão a nível renal (Lin et al, 2018).

No arsenal terapêutico existem formas de bloquear o avanço da DRD na pessoa que vive Diabetes Mellitus (DM). O padrão-ouro são as drogas que agem no bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e as drogas que inibem o SGLT2 (ADA, 2024). Ainda assim, apesar do tratamento estabelecido, tais medicações, em alguns casos podem não impedir o avanço de tal complicação (Lin et al., 2018).

Desse modo, entendendo os processos inflamatórios e regulatórios da DRD, a vitamina D foi apontada como um possível fator protetor do rim. Correlação entre baixos níveis de vitamina D e risco aumentado para a ocorrência da albuminúria e diminuição da taxa de filtração glomerular já foi reportado (Boer et al., 2018). No entanto, ainda não se sabe os efeitos de que possam provocar a partir da correção da deficiência, tampouco de que modo pode ser feita essa suplementação para obter benefício renal (Gembillo et al., 2019).

Diante do cenário exposto, o presente projeto surge para contribuir com o seguinte problema: existe efeito terapêutico a partir da suplementação de colecalciferol nos pacientes com Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) com DRD nos estágios iniciais? A partir do desenvolvimento do trabalho, serão realizados esforços para fomentar o debate nesse problema.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definição

O Diabetes Mellitus (DM) é definido como distúrbio metabólico, caracterizado por uma hiperglicemia crônica com repercussão negativa no metabolismo de carboidratos, de lipídios e de proteínas; resultantes de múltiplas etiologias relacionadas aos defeitos na secreção e/ ou na ação da insulina (OMS, 1999).

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas, que atua na ação da glicose da corrente sanguínea em direção às células, onde é convertida em energia ou é estocada (IDF, 2021). A ligação deste hormônio a receptores da membrana plasmática em células-alvo orchestra uma resposta anabólica para viabilidade de nutrientes (Petersen; Shulman, 2018).

O papel da insulina na homeostase da glicose na corrente sanguínea tem o seu efeito direto nos tecidos do músculo esquelético, fígado e dos adipócitos brancos, nos quais a insulina atua de forma distinta (Petersen; Shulman, 2018). Por exemplo, no tecido muscular, a insulina promove o aumento do transporte de glicose e a síntese de glicogênio; ao passo que no fígado, promove as expressões lipogênicas e diminui as gliconeogênicas; e no tecido adiposo, suprime a lipólise e aumenta transporte de glicose e lipogênese (Petersen; Shulman, 2018).

A deficiência insulínica a longo prazo pode causar dano, disfunção e falha em diversos órgãos (OMS, 1999). As complicações relacionadas ao DM já são conhecidas pelas doenças cardiovasculares, neuropatia diabética, doença renal do diabetes (DRD), pé diabético e retinopatia diabética (IDF, 2021). Portanto, o DM é uma condição crônica e complexa que requer cuidados médicos para o controle glicêmico, associado às estratégias de redução de riscos multifatoriais (ADA, 2024).

2.1.2 Epidemiologia

Segundo a *International Diabetes Federation* em 2021, há 537 milhões de pessoas na faixa etária de 20 a 79 anos vivendo com Diabetes no mundo, com projeção para alcançar 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045. Do mesmo modo, há aproximadamente 240 milhões de pessoas vivendo sem diagnóstico de diabetes no mundo, o que significa existir uma proporção de 1 para 2 adultos com diabetes, porém sem saber da sua condição alarmante (IDF, 2021).

Tabela 1 – Número estimado total de adultos (20-79 anos) vivendo com o Diabetes em 2021, 2030 e 2045

Amostra	2021	2030	2045
População Mundial	7.9 bilhões	8.6 bilhões	9.5 bilhões
População Adulta no Mundo	5.1 bilhões	5.7 bilhões	6.4 bilhões
Diabetes (20-79 anos)			
Prevalência	10.5%	11.3%	12.2%
População vivendo com Diabetes	536.6 milhões	642.7 milhões	783.2 milhões
Total de gastos com a Saúde em função do Diabetes	966 bilhões de dólares	1.028 trilhão de dólares	1.054 trilhão de dólares

Fonte: adaptado de IDF, 2021

Esse aumento da prevalência associa-se a diversos fatores, exemplificados na urbanização, transição epidemiológica e nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário junto ao excesso de peso; bem como a maior taxa de sobrevivência dos pacientes vivendo com o Diabetes (SBD, 2019). Ademais, os gastos diretos com saúde envolta do Diabetes Mellitus já estão próximo de 1 trilhão de dólares e deve ultrapassar esse número até 2030 (IDF, 2021).

Em consonância ao último levantamento da IDF (2021), o Brasil está dentre os 10 países com maior população de pessoas vivendo com o Diabetes, estando na 6ª colocação com 15,7 milhões. Ao analisar os dados da última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) em 2019, realizada pela Fiocruz e Ministério da Saúde, foi encontrado 7,7% (IR: 7,40-8,00%) da população maior que 18 anos referindo diagnóstico médico por Diabetes Mellitus, com uma prevalência maior em população idosa com baixa escolaridade, do sexo feminino, e sem distinção entre cor/raça no Brasil.

Tabela 2 – Diagnóstico Médico Autorreferido de Diabetes – Percentual – 2019

Amostra	Percentual (%)	Intervalo de Confiança
Brasil	7,7	7,4 – 8,0
Sexo		
Masculino	5,3	4,8 – 5,8
Feminino	7,0	6,6 – 7,5
Faixa Etária (anos)		
18-29	0,6	0,4 – 0,8
30-44	2,2	1,9 – 2,6
45-59	8,4	7,6 – 9,3
60-74	17,70	16,3 – 19,2
75 ou mais	19,50	17,1 – 22,1
Raça/Cor		
Branca	8,0	7,6 – 8,5
Preta	7,8	7,1 – 8,7
Parda	7,3	6,9 – 7,7
Escolaridade		
Fundamental incompleto ou equivalente	12,9	12,3 – 13,5
Médio incompleto ou equivalente	6,3	5,5 – 7,1
Superior incompleto ou equivalente	4,6	4,2 – 5,0
Superior completo	4,7	4,1 – 5,2

Fonte: PNS (2019)

2.1.3 Classificação do Diabetes Mellitus

Delimitar os diferentes tipos de Diabetes Mellitus permite que o tratamento seja adequado, além de definir estratégias de rastreamento de comorbidades e complicações crônicas (SBD, 2023). Dito isso, conforme Thomas e Philipson (2015), é possível classificar a doença num esquema triplo: baseado na fisiopatologia, baseado no gene específico defeituoso e baseado em cima de um fenótipo comum. O objetivo da classificação é para dar significância em torno da causa, história natural, genética, herdabilidade, quadro clínico e otimização da terapia (Thomas; Philipson, 2015).

Dessa maneira, a Sociedade Brasileira de Diabetes na sua última diretriz (2022) recomenda que a classificação seja baseada na etiopatogenia do Diabetes, compreendendo o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes tipo 2 (DM2), Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e outros tipos de diabetes. Dentro do Diabetes Mellitus tipo 1, subdivide-se em Diabetes Mellitus tipo 1A, ou Diabetes Tipo 1 Imunomediado, sendo a deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais; e o tipo 1B, ou Diabetes Tipo 1 Idiopático, sendo a deficiência insulínica de natureza idiopática (SBD, 2023). O DM1 será tratado em um tópico separado à frente.

DM2 é a forma mais comum apresentada no mundo, sendo estimado de 90 a 95% de todos os pacientes diabéticos, sendo classificada no passado como Diabetes não-insulinodependente (ADA, 2024). Possui etiologia complexa e multifatorial, que envolve componentes genético e ambiental (SBD, 2023). É caracterizado por resistência insulínica e deficiência relativa insulínica, geralmente associado com a obesidade e síndrome metabólica – embora em algumas regiões, como na Ásia e na população branca é observado a sua presença considerável em pacientes não-obesos, o que ainda pode sugerir uma diferente entidade (Thomas; Philipson, 2015).

Dada a essa caracterização do Diabetes Mellitus tipo 2, envolvendo a resistência insulínica, há o estabelecimento do estágio Pré-Diabetes, utilizado para os pacientes que os níveis glicêmicos não fecham critérios para diabetes, mas possuem um metabolismo do carboidrato anormal (ADA, 2024). Os valores de diagnóstico serão discutidos mais à frente. Essa classificação não é um diagnóstico, mas é um fator de risco para progressão ao Diabetes Mellitus e às Doenças Cardiovasculares (ADA, 2024).

Ao prosseguir na classificação sugerida pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2023), há o Diabetes Mellitus Gestacional. Esse tipo de Diabetes ocorre em virtude de a gestação ser uma condição diabetogênica, relacionado ao quadro fisiológico de hiperglicemia e resistência insulínica em função da placenta, a qual produz hormônios

hiperglicemiantes e enzimas placentárias que vão degradar a insulina materna (SBD, 2023). Nesse sentido, o DMG é uma intolerância à glicose de gravidade variável na mãe, que se inicia durante a gestação, sem anteriormente ter sido diagnosticada por DM, sendo findada após o parto ou não (SBD, 2023). No entanto, tendo a persistência, é fechado o diagnóstico no DM2 (ADA, 2024).

Em torno dos outros tipos de Diabetes, pode-se subdividir em defeitos monogênicos na função das células β pancreáticas, defeitos genéticos na ação da insulina, doença do pâncreas exócrino, associado a endocrinopatias, secundário a drogas, secundário a infecções, formas incomuns de DM imunomediado e outras síndromes genéticas associadas ao DM (SBD, 2022). Acerca do primeiro tipo citado, são formas de diabetes caracterizadas pelo desenvolvimento da hiperglicemia numa idade jovem, geralmente antes dos 25 anos (ADA, 2024).

Nos defeitos genéticos na ação da insulina, são formas não muito comuns, geralmente associada a mutações no receptor insulínico e com o quadro clínico de acantose nigricans (ADA, 2024). Em volta do Diabetes gerado pela doença do pâncreas exócrino, caracteriza-se pela perda estrutural e funcional da secreção da insulina, sendo comumente confundida pelo DM2 (ADA, 2024).

Além disso, o Diabetes Mellitus está usualmente associado a endocrinopatias, como a acromegalia, síndrome de Cushing, Glucagonoma, Feocromocitoma, Hipertireoidismo, Somatostatina e Aldosteronoma. Também associado à síndromes genéticas associadas, como Síndrome de Down, de Klinefelter, de Turner, de Wolfram, de Prader Willi, Ataxia de Friedreich, Coreia de Huntington, Síndrome de Laurence-Moon-Biedl, Distrofia miotônica e Porfíria (SBD, 2023).

Por fim, o Diabetes Mellitus pode ser quimicamente induzido, ou seja, secundário a drogas: Vacor, Pentamidina, Ácido nicotínico, Glicocorticóides, Hormônio de Tireóide, Diazóxido, Agonista β adrenérgico, Tiazídicos, Difenilhidantoína e Interferon γ . Ou ainda pode ser secundário a infecções como Rubéola congênita e Citomegalovírus. Ademais, há formas incomuns de DM

imunomediado, sendo presente na síndrome da pessoa rígida e na síndrome de resistência à insulina tipo B, por presença de anticorpos antirreceptor de insulina (SBD, 2023)

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de DM baseia-se nos critérios de Glicemia de Jejum (GJ), Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) e Hemoglobina Glicada (Hb1AC) ou na avaliação da Glicemia plasmática casual com achado de ≥ 200 mg/dL associado ao quadro clínico típico de paciente diabético moderado a grave: polidipsia, poliúria e perda ponderal de peso. No outro cenário dos critérios dos testes citados, são necessários dois resultados alterados dos testes ou dois resultados alterados do mesmo teste em amostras de momentos diferentes (ADA, 2024).

Deve-se realizar a GJ e TOTG com um jejum antes da coleta de pelo menos 8h. A diferença entre ambos parte do fato que o TOTG realiza uma nova coleta 2 horas após a ingestão de 75g de glicose anidra, dissolvido em água. Os valores de referência da GJ para diagnóstico de DM é ≥ 126 mg/dL e, para a TOTG, é de ≥ 200 mg/dL (ADA, 2024).

Os valores normais de ambos os testes (GJ e TOTG) são, respectivamente: <100 mg/dL e <140 mg/dL. Ou seja, existe um valor intermediário para esses testes entre o diagnóstico e o valor de normalidade - nessa faixa compreendida, é considerado um estágio de Pré-Diabetes. Esse estágio é considerado como fator de risco muito importante para o desenvolvimento de DM, em especial o DM2 (ADA, 2024).

Em relação a GJ, os valores compreendidos de 100 mg/dL até 125 mg/dL são considerados como Glicemia de Jejum alterado. Ao passo da TOTG, os valores compreendidos de 140 mg/dL até 199 mg/dL são considerados como Tolerância Diminuída à Glicose (ADA, 2024). Em síntese, a tabela 3 avaliará os critérios

diagnósticos a partir do valor da glicemia plasmática sendo em jejum ou não, junto ao TOTG.

Tabela 3 – Glicemia de Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose

Teste diagnóstico	Valores		Observações
	Pré- Diabetes	Diabetes Mellitus	
Glicemia de Jejum (TOTG)	Glicemia de Jejum Alterada 100-125mg/dL	≥ 126 mg/dL	É definido por um jejum de no mínimo 8h
Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)	Tolerância Diminuída à Glicose 140-199mg/dL	Diabetes Mellitus ≥ 200mg/dL	Este teste necessita ser feito conforme descrito na OMS, sendo avaliado a glicemia após a ingesta de solução diluída por 75g de glicose anidra

Fonte: adaptado de ADA (2024)

A Hemoglobina Glicada é o critério de diagnóstico no qual avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e os valores medidos são estáveis após a coleta. Entretanto, o seu teste deve ser um método certificado pela *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), além de ser padronizado e encaminhado para locais de referência do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (ADA, 2024).

A Hb1AC possui algumas vantagens em comparação aos demais testes, as quais incluem melhor conveniência por não necessitar do jejum, melhor estabilidade pré-analítica e menor interferências ambientais, como estresse, mudanças na dieta ou adoecer. Para o diagnóstico de DM, o valor da HbA1C necessita estar ≥6,5% e para o estágio pré-diabetes, compreende nos valores de 5,7 a 6,4% - logo o valor de normalidade é abaixo de 5,7% (ADA, 2024).

A partir do valor da HbA1C em percentagens, é realizado uma estimativa dos níveis de glicemia e, portanto, está sujeito a variações por fatores ambientais. Essas interferências podem-se considerar o paciente em hemodiálise, gestação, tratamento

do HIV, raça e etnia, síndrome genética e doenças hematológicas, incluindo o quadro clínico de anemia (ADA, 2024).

Tabela 4 – Diagnóstico da Diabetes Mellitus

Teste diagnóstico	Normal	Pré-Diabetes	Diabetes Mellitus
Glicemia de Jejum ¹	< 100mg/dL	100-125mg/dL	≥ 126 mg/dL
Teste Oral de Tolerância à Glicose ²	< 140mg/dL	140-199mg/dL	≥ 200mg/dL
Hb1AC ³	< 5,7%	5,7-6,4%	≥ 6,4%
Glicemia casual ⁴	-	-	≥ 200mg/dL

¹É validada quando é realizado por um jejum de no mínimo 8h
²Resultado 2h após a sobrecarga da solução oral contendo 75g de glicose anidra
³Este teste necessita ser realizado em um laboratório tendo o método certificado pela NGSP e referenciado à DCCT
⁴Paciente apresentando sintomas clássicos de DM (poliúria, polidipsia e perda ponderal de peso não explica)

Fonte: ADA, 2024

2.2 Diabetes Mellitus tipo 1

2.2.1 Epidemiologia

De acordo com a *International Diabetes Federation* (2022), há 8.75 milhões (IC 95% = 8.4-9.1) de pessoas vivendo com DM1 no mundo. Dessa população, 1.52 milhões (17%) são jovens com idade inferior a 20 anos; 5.56 milhões (64%) são adultos dos 20 aos 59 anos e 1.67 milhões (19,9%) são idosos com 60 anos ou mais (IDF, 2022).

A população vivendo com DM1 no Brasil é de 588.800, sendo 112.240 de jovens abaixo de 20 anos; 402.894 nos adultos de 20-59 anos e 73.330 nos idosos acima de 60 anos (IDF, 2022). No Brasil, uma criança de 10 anos diagnosticada com DM1 tem uma expectativa de vida de 40 a 54 anos (IDF, 2022).

Tabela 5 – Prevalência de DM1 na População Mundial e no Brasil em 2022

DM1	Total	< 20 anos	20-59 anos	> 60 anos
Mundo (em milhões)	8,75 ¹	1,52 (17%)	5,56 (64%)	1,67 (19%)
Brasil (em milhares)	588,800	112,240 (19%)	402,894 (68,5%)	73,330 (12,5%)

¹IC 95% = 8.4-9.1

Fonte: IDF, 2022

O DM1 subdivide-se em DM1 imunomediado e DM1 idiopático. DM1 imunomediado, sendo chamado também de Diabetes Mellitus tipo 1A (DM1A), é definido pelo Diabetes Mellitus gerado por meio da resposta imune e corresponde a 5-10% dos casos de DM (Katsourou et al., 2017). Nos casos em que não haja essa comprovação autoimune, categoriza-se o DM1 como idiopático ou DM tipo 1B (DM1B) (Katsourou et al., 2017).

2.2.2 DM1 imunomediado

DM1 é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição das células beta das ilhotas pancreáticas, gerando a deficiência insulínica e o estado de hiperglicemia (Katsourou et al., 2017). No passado, o DM1 era reportado como doença típica em crianças e o DM2 mais prevalente nos adultos, contudo, hoje, sabe-se que ambas as doenças podem ocorrer nos dois grupos (ADA, 2024).

Essa comprovação imune passou a ser investigada a partir de 1973, quando genes HLA foram associados a mais quadros, até então chamados de “insulinodependentes”, porém não visto nos pacientes “não insulinodependentes” (Roep et al., 2021). Essa relação estabelece a presença de autoanticorpos por meses e até anos antes da instalação do quadro sintomático, porém os quais não são patogênicos em si e sim biomarcadores do desenvolvimento da autoimunidade (Katsourou et al., 2017).

Esses biomarcadores surgem a partir de polimorfismos genéticos, os quais já são conhecidos, ao passo que os fatores ambientais ainda são desconhecidos (Ilonen; Lempainen; Veijola, 2019). Os principais fatores de risco genético estão localizados dentro da região HLA de classe II, sendo os mais importantes loci são HLA-DR e HLA-DQ, porém cerca de 60 loci não HLA reconhecidos também afetam a susceptibilidade à doença (Ilonen, Lempainen; Veijola, 2019).

Os marcadores de autoimunidade reconhecidos usualmente são os anticorpos anti-insulina (IAA, *insulin autoantibodies*), antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B), antidescarboxilase do ácido glutâmico (Anti-GAD 65, *glutamic acid decarboxylase 65*) e antitransportador de zinco (Znt8 A, *Zinc transporter 8 autoantibody*) (ADA, 2024; SBD, 23). Na maioria dos casos, a patogênese inicia a partir de uma infecção viral, em que realiza a ação de mimetismo molecular com os antígenos das células beta pancreáticas, gerando a resposta autoimune (SBD, 2023).

Um subgrupo substancial de pessoas, principalmente com início do diabetes na idade adulta, compartilha várias características de DM1 e DM2. Esses pacientes são considerados uma forma lentamente progressiva de diabetes autoimune com marcadores imunológicos séricos de DM1, mas não necessitando de insulina ao diagnóstico. Assim, são identificados como tendo diabetes autoimune latente de adultos (LADA) e representam 2 a 12% de todos os pacientes com diabetes, com considerável variabilidade de acordo com a etnia e tipo de autoanticorpo usado para triagem (Buzetti et al, 2020).

2.2.3 DM1 idiopático

Trata-se de uma doença caracterizada pela destruição das células beta das ilhotas pancreáticas que difere da DM1A, pelo fato de não apresentar marcadores imunológicos positivos para a célula beta e pelo potencial reconhecido de iniciar episódios de cetoacidose diabética (CAD). É fortemente herdado e não está associado ao HLA (SBD, 2019). DM1B representam 4% a 7% dos casos de DM1 (Maraschin et al., 2010).

O diagnóstico de DM tipo 1B é feito na ausência de autoanticorpos em pacientes com suspeita de DM1 com apresentação clínica atípica. Nesse sentido, valores do peptídeo C $< 0,6$ ng/ml, em indivíduos com duração de diabetes mellitus ≥ 5 anos, classificam o paciente em DM tipo 1B (SBD, 2023).

2.2.4 Prevenção de Complicações relacionadas ao DM1

O tratamento da DM tem como base a insulinoterapia e o controle metabólico, sendo no caso a insulinoterapia, atividade física e o monitoramento glicêmico como condutas complementares na terapia da doença (SBD, 2023). O objetivo do tratamento é manter a glicemia e a HbA1c em níveis próximos da normalidade para prevenir complicações agudas, como cetoacidose diabética; e crônicas: retinopatia diabética, doença renal do diabetes (DRD) e neuropatia diabética (ADA, 2024; Switzer et al., 2012).

Em virtude do número da população vivendo com DM está aumentando, isso implica em maior cuidado na prevenção das complicações crônicas. Dito isso, a DRD, anteriormente chamada de nefropatia diabética, ainda é a principal causa de doença renal crônica em pacientes que ingressam em programas de diálise no Brasil (SBD, 2023).

2.3 Doença Renal do Diabetes

O surgimento da DRD inicia-se a partir do quadro hiperglicêmico do organismo, o qual provoca hiperfiltração do néfron, resultando no estágio de hipertensão intraglomerular (Tommerdahl et al., 2022). Desta forma, a ausência de controle glicêmico adequado pode promover alterações estruturais, como expansão mesangial, esclerose nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson) e esclerose avançada dos glomérulos (Horton; Barrett, 2021).

Acerca dessa evolução patológica, são vários caminhos bioquímicos por meio dos quais a DRD ocorre. Há o trajeto pela ativação da proteína kinase C-beta (PKC-beta) e proteína kinase C-delta (PKC-delta) no córtex renal em função do estado

hiperglicêmico. Esse mecanismo atinge as células mesangiais e endoteliais ao ativar o fator nuclear kappa B (NF- κ B), a qual gera a Interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), o que promove um meio altamente inflamatório (Gembillo et al., 2021).

A hiperglicemia também provoca dilatação das arteríolas por meio da liberação de mediadores vasoativos, como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (Insulin-like Growth Factor 1 [IGF-1]), glucagon, fator de crescimento endotelial (Vascular endothelial growth factor [VEGF]) e prostaglandinas (Lin et al., 2018). Além disso, há também uma sobrecarga no cotransportador de sódio-glicose 2 (sodium glucose cotransporter 2 [SGLT2]) nos túbulos proximais. Essa sobrecarga provoca a diminuição de sódio na mácula densa dos túbulos distais, gerando também dilatação das arteríolas aferentes por mecanismo de feedback (Lin et al., 2018).

Adicionalmente, a hiperglicemia promove a ativação do sistema renina-angiotensina (SRAA) que resulta em aumento na formação local de angiotensina II, além de várias mudanças fisiopatológicas associadas à DRD. A angiotensina II também pode contribuir para expansão mesangial da DRD, por estimular a deposição de matriz extracelular. Os efeitos deletérios da angiotensina II têm sido demonstrados em estudos experimentais nos quais as infusões deste elemento resultaram em aumento na pressão intraglomerular e na excreção de proteínas (Ferreira; Zanella, 2000). Outros processos fisiopatológicos atribuídos à angiotensina II são alterações hemodinâmicas, hipertrofia, indução de fator de crescimento/citocina, formação de espécies reativas ao oxigênio, danos de podócitos, proteinúria, além de inflamação intersticial (Brownlee; Aiello; Cooper, 2008).

2.3.1 Diagnóstico da DRD

O rastreamento da doença renal deve ser iniciado em pacientes com DM1 com duração do DM superior a 5 anos (Tuttle et al., 2014). Entretanto, pacientes que se encontrem na puberdade ou com o DM persistentemente descompensado, necessitam de rastreamento de maneira independente desta indicação (SBD, 2023).

A classificação atual de doença renal crônica é baseada na taxa de filtração glomerular (TFG) e na excreção urinária de albumina (EUA). Entretanto, não é necessário a alteração em ambos os marcadores, pois está ocorrendo uma ampliação do espectro das apresentações clínicas da DRD, sendo o fenótipo da doença renal não albuminúrica, caracterizada por redução isolada da TFG, cada vez mais reconhecido (ADA, 2024).

De acordo com as recomendações do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), Molitch et al. (2015) e da ADA (2024), o rastreamento deve ser anual e deve-se utilizar a medida da excreção urinária de albumina (EUA) e a estimativa da TFG para isso. A taxa de filtração glomerular (TFG) é a capacidade dos rins de remover uma substância do sangue e é medida pelo volume de sangue totalmente depurado em uma unidade de tempo. É considerado o melhor indicador para avaliar a função renal e, por isso, deve ser rotineiramente estimado (Silveiro et al., 2014).

Visando uma melhor acurácia, tem-se conhecimento que a concentração de creatinina sérica não pode ser utilizada isoladamente como um indicador da TFG devido à influência de vários fatores externos, como certos medicamentos e variação na massa muscular. A equação de Cockcroft-Gault $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatinina}) \times 0,85 \text{ (mulheres)}]$ é amplamente usada para estimar a TFG, mas apresenta baixa precisão (Weinert et al., 2011).

No contexto da prática clínica atual, a estimativa da TFG deve ser feita por meio de equações que levem em consideração a creatinina sérica, ajustada para idade, etnia e gênero (Silveiro et al., 2014). É preferível utilizar um método de medição de creatinina sérica calibrado, ou seja, equiparado pelo fabricante do teste a um método de referência internacional reconhecido pelo National Institute of Standards and Technology (NIST). Nesse sentido, o laboratório de análises clínicas que realiza o exame fornecerá essas informações (SBD, 2023).

O estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) realizado em 2007 apresenta uma das equações mais comumente utilizadas para estimar a TFG (Stevens et al., 2007), fórmula essa que posteriormente sofreu adaptações para uso com valores de creatinina sérica calibrados (ADA, 2024). A fórmula da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (Levey et al., 2009) foi elaborada posteriormente e apresenta maior precisão do que as anteriores, especialmente na faixa de valores normais. Porém, sua precisão parece ser menor em pacientes com diabetes mellitus quando comparada ao seu uso em indivíduos sem diabetes mellitus, com tendência a subestimar a TFG dentro da faixa normal. Portanto, os laboratórios devem calcular a TFG estimada usando a equação CKD-EPI ou MDRD e relatar esse valor no laudo quando a dosagem de creatinina sérica for solicitada (Molitch et al., 2015).

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

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

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

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

Fonte: SBD, 2023

A segunda parte do rastreamento, que deve ser iniciado concomitantemente à estimativa da TFG, é a avaliação da EUA (ADA, 2024). Há diversos procedimentos disponíveis para isso. O método tradicionalmente considerado critério de referência consiste na avaliação da EUA em urina de 24 horas, pois contempla as eventuais variações que ocorrem na taxa de excreção da albumina durante o dia. Entretanto, deve-se preferencialmente optar pela aferição de albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã ou casual) devido à acurácia diagnóstica e à facilidade desse tipo de coleta. Pode ser utilizada a medida do índice albumina-creatinina ou apenas a concentração de albumina (ADA, 2024). Todo teste de albuminúria com valores anormais deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas em um intervalo de 3 a 6 meses, devido à variabilidade da EUA (ADA, 2024).

Em relação à nomenclatura utilizada para valores anormais de EUA existem divergências. A ADA (2024) define a UACR normal como <30 mg/g Cr, e a alta excreção urinária de albumina é definida como ≥ 30 mg/g Cr. A KDIGO, que representa as diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) (2017), sugerem o uso de três faixas: albuminúria normal (<30 mg/g = mg albumina/g de creatinina), albuminúria elevada (30 a 300 mg/g) e albuminúria muito elevada (> 300 mg/g), que fazem a correspondência com as faixas de normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria, respectivamente (Molitch et al., 2015).

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

2.3.2 Tratamento da DRD

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

Uma das opções para tratamento são os inibidores do co-transportador-2 de glicose e sódio (SGLT2) foram inicialmente aprovados para melhorar o controle glicêmico no tratamento da diabetes tipo 2. Os ensaios clínicos também demonstraram efeitos benéficos em relação aos parâmetros cardiovasculares e renais. Dentre vários mecanismos de ação para renoproteção demonstrados nos estudos, destacam-se a supressão de fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos nos rins, possivelmente via redução da hiperglicemia e suprimindo o sistema renina-

angiotensina-aldosterona (SRAA) e, também reduzindo a pressão intraglomerular; redução da isquemia renal por múltiplas vias, reduzindo a lesão renal (Sridhar et al; 2020).

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), independentemente do agente utilizado, apresenta efeito benéfico sobre a progressão da DRD (aumento da EUA) (Mogensen, 2003). Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (SRAA), por meio de seu efeito renoprotetor específico, independentemente da redução da pressão arterial (PA), diminuem a EUA e a progressão para estágios mais avançados da DRD (Molitch et al., 2015).

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

2.4 Vitamina D

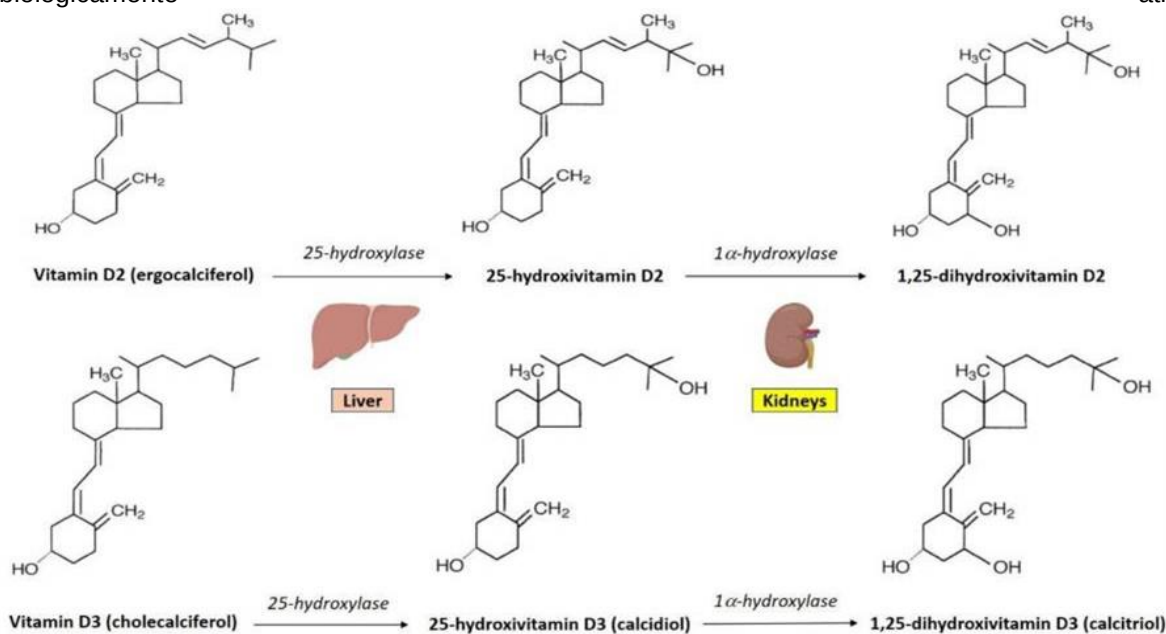
Embora seja conhecida como vitamina, na verdade em sua essência ela é melhor conceituada como um pré-hormônio. A vitamina D foi identificada no primeiro terço do século XX, onde houve uma intensificação das pesquisas química fisiológica, sendo agrupada no grupo das “vitaminas” lipossolúveis A, D, E e K, denominados compostos isoprenóides sintetizados a partir da condensação de diversas unidades de isopreno (Nelson; Cox, 2014).

Considerado um composto essencial para saúde do homem e de outros vertebrados, a VD pode ser obtida por meio da dieta e de processos fotoquímicos na

pele. Dentre as fontes alimentares ricas desse pré-hormônio é possível citar os peixes gordurosos (salmão, atum, cavala), óleo de fígado de bacalhau; e a síntese cutânea endógena que se apresenta como a principal fonte para a grande maioria dos seres humanos. Após a obtenção, a vitamina D acompanhada do paratormônio (PTH) possui grande importância na regulação da homeostase do cálcio que por sua vez influencia o metabolismo ósseo (Castro, 2011; Maeda et al., 2014).

A vitamina D se apresenta sob as formas de Ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3). A Vitamina D2 pode ser sintetizada a partir de plantas e leveduras, e por meio da irradiação do ergosterol presente nos cogumelos. Já o Colecalciferol é sintetizado com auxílio do seu precursor o 7-de-hidrocolesterol (7-DHC), presente na pele. A reação ocorre durante a exposição solar, o qual fornece os fótons UVB (ultravioleta B, 290-315 nm) que transpassam as camadas da epiderme promovendo uma fragmentação fotoquímica que resulta na produção do pré-colecalciferol. No que tange a estrutura química, a vitamina D2 se distingue da vitamina D3 por apresentar um grupo metil em C24 e uma ligação dupla entre C22 e C23 na cadeia lateral do isoprenóide, isso é observado na figura 2 (Castro, 2011; Maeda et al., 2014; Infante et al., 2019).

Figura 2 - Estrutura química das principais formas de vitamina D e síntese de metabólitos biologicamente ativos



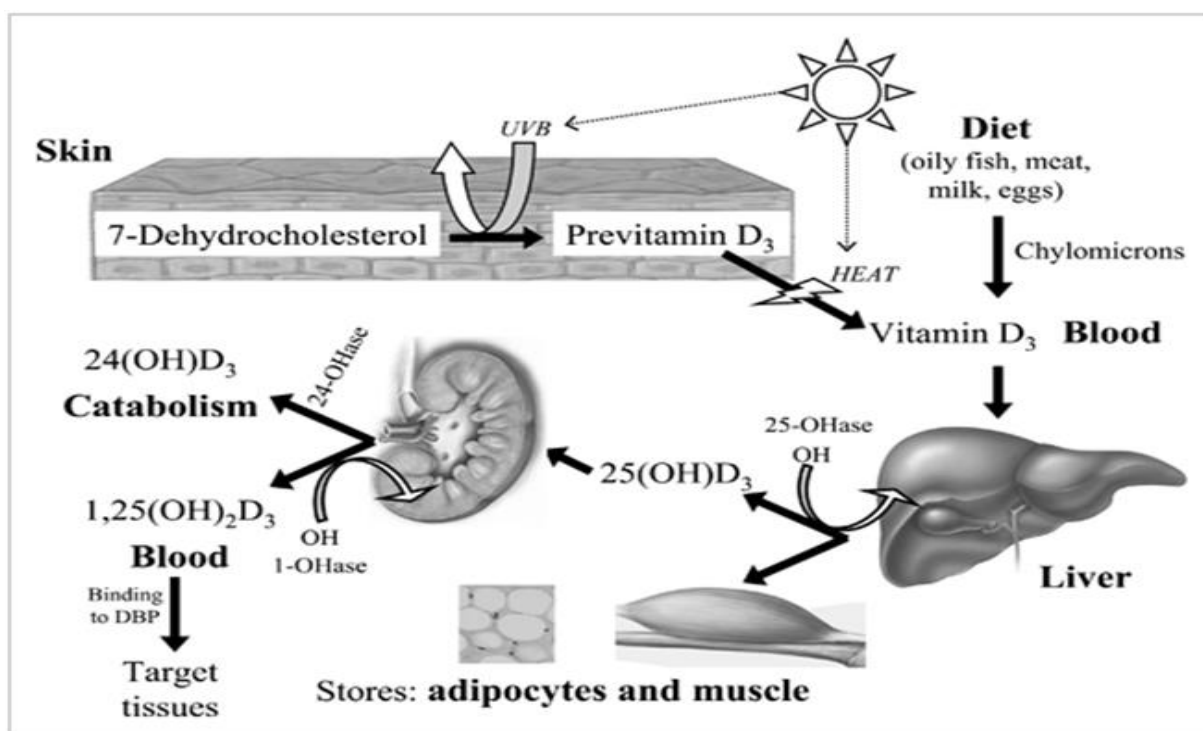
Fonte: Infante et al. (2019).

Ao ser ingerido pela via oral, as vitaminas D2 e D3 são convertidas para as formas biológicas ativas por meio de duas sequências de hidroxilações, resultando na síntese de 25-hidroxivitamina D2; de 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D3; calcidiol); 1,25-dihidroxivitamina D2 e 1,25-dihidroxivitamina D3 (1,25(OH)2D3; calcitriol). Em humanos, O Calcidiol (25(OH)D3) é a principal forma circulante de vitamina D e a concentração sérica total de 25(OH)D representa a forma mais fidedigna de avaliar o status de vitamina D, pois o tempo de meia-vida do Calcidiol é mais longa (~15 dias) que as demais – Calcitriol (~15 horas) e Vitamina D3 (~24h) (Infante et al., 2019).

No entanto, uma pequena proporção (~20%) de Vitamina D é produzida pela dieta alimentar, sendo a vitamina D2 consumida em leveduras e fungos, bem como a vitamina D3 em óleos de peixes gordurosos e de fígado de bacalhau. A maior parte da produção de vitamina D é produzida pela exposição solar da pele. Nessa via dermatológica, a partir do precursor 7-deidrocolesterol é produzida a vitamina D na forma de vitamina D3 por meio da reação fotoquímica na pele (Infante et al., 2019).

Nesse sentido, a vitamina D₃ é transportada para o fígado por meio de alfaboglobulinas, produzidas pelo próprio órgão, chamadas de proteínas de ligação da Vitamina D (*Vitamin D-binding protein*, VDBP). No fígado, ocorre a conversão da Vitamina D₃ em 25-hidroxivitamina D₃ (Calcidiol) por meio da ação da enzima 25-hidroxilase vitamina D. Em seguida, o Calcidiol é transportado para os rins, onde é convertida em 1,25-dehidroxivitamina D₃ (Calcitriol) por meio da ação da enzima 1-alfa-hidroxilase – e o Calcitriol, produto formado, é metabólito biologicamente ativo da Vitamina D (Infante et al., 2019; Korsgren, 2020).

Figura 3 - Processos fotoquímicos presentes no metabolismo da Vitamina D.



Fonte: retirado de Korsgren (2020).

O 1,25(OH)₂D₃ participa de diversas funções biológicas atuando na regulação e transcrição gênica por meio do receptor nuclear de vitamina D (VDR) o qual pertence ao grupo dos receptores nucleares que fazem a regulação da transcrição dos hormônios esteróides, tireoidianos, ácido retinóico e vitamina D. Ocorre uma série de ligações entre o 1,25(OH)₂D₃ e o receptor de VDR a outros receptores que resultam

na regulação da atividade dos genes, podendo potencializar ou reduzir (Hossein-Nezhad; Holick, 2013).

Com base no consenso publicado pela Endocrine Society (2011) e adotado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (Maeda et al., 2014) foram estabelecidas as seguintes categorias para as concentrações séricas de vitamina D feitas através da medição dos níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD) no sangue: níveis abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) foram classificados como deficiência, níveis entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e níveis entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência. Muitos consideram concentrações abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) como hipovitaminose D (Holick et al., 2011) (TABELA 6). De acordo com as diretrizes de prática clínica da Fundação Nacional do Rim na Iniciativa de Qualidade de Resultados de Doenças Renais (National Kidney Foundation in the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - K/DOQI) para o estudo do metabolismo ósseo na doença renal crônica (DRC), um nível sérico de 25(OH)D de 30 ng/mL é considerado o limite para o status normal de vitamina D e indica insuficiência.

Tabela 6 - Valores de Referência de 25(OH)D.

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

Fonte: adaptado de Arq Bras Endocrinol Metab (2014).

O estabelecimento de uma medida de corte padrão na avaliação do status da vitamina D se manifesta como problema quando aplicado universalmente a todos os laboratórios e os diversos métodos de análise (Maeda et al., 2011). Isso está

relacionado às diferenças na extração da vitamina D e a sua proteína ligante, bem como na análise cruzada de 25(OH)D₂, 25(OH)D₃ e outros metabólitos, além da ausência de padronização dos ensaios (Ong et al., 2012). Nesse sentido, com o intuito de solucionar essa questão da variação de dados, foram criadas ferramentas de controle de qualidade como o DEQAS (International Vitamin D External Quality Assessment Scheme) (Carter et al., 2010).

Os ensaios competitivos relacionados a anticorpos específicos e marcadores não radioativos são os métodos mais usados na atualidade. Tendo em vista as diferentes metodologias presentes, busca-se evolução na comparabilidade entre os resultados obtidos. Para isso, independentemente do método utilizado é imprescindível uma determinação precisa da faixa de normalidade (Barake et al., 2012). Evidencia-se também a presença da variabilidade entre indivíduos de 12,1 a 40,3% (Singh et al., 2011). Além disso, aspectos clínicos que possuem interferência sobre os níveis séricos de 25(OH)D estão diretamente relacionados e dependentes dos fatores ambientais e do estilo de vida do indivíduo, em especial ao fator exposição aos raios UVB. Outros fatores também promovem variações nas concentrações de 25(OH)D. Dentre eles, pode-se citar os Polimorfismos no gene CYP27B1 (gene responsável pela codificação da 1 α -hidroxilase) e a DBP (principal transportador de metabólitos da vitamina D), além de que determinados polimorfismos têm a capacidade de promover maior eficiência na ligação, ativação e metabolismo da VD e assim manifestar alterações significantes nos níveis séricos (Powe et al., 2014).

O colecalciferol é a forma mais disponível de VD sendo usado para tratamento e suplementação, além de apresentar melhores resultados quando comparados a outros metabólitos (Maeda et al., 2014). De acordo com as diretrizes do Institute of Medicine (IOM) (Ross et al., 2011), o limite máximo recomendado para a ingestão diária de colecalciferol, a fim de superar o status de deficiência de VD é de 4000 UI. Estudos mostraram que doses diárias de até 10.000 UI ao longo de cinco meses não apresentaram sinais de toxicidade, como hipercalcemia e hipercalcúria. É importante

ressaltar que concentrações tóxicas de 25(OH)D (> 90 ng/mL) são raramente alcançadas com as doses usuais (Maeda et al., 2014).

A VD desempenha um papel crucial no metabolismo ósseo, estando envolvida em várias ações bem conhecidas e estudadas. Essas ações incluem a facilitação da absorção intestinal de cálcio, regulação da função muscular, modulação da secreção do hormônio da paratireóide (PTH) e influência nas células ósseas (Castro, 2011; Maeda et al., 2014). Além do seu papel no metabolismo do cálcio, descobriu-se que a VD também desempenha um papel além do que somente no metabolismo ósseo, após a identificação dos receptores de vitamina D (VDR) em tecidos não envolvidos nesse metabolismo. No entanto, o impacto da VD em desfechos como mortalidade, risco cardiovascular, câncer e doenças autoimunes, como o diabetes tipo 1, ainda é motivo de discussão (Bolland et al., 2014).

2.5 Vitamina D x DM1 x Doença Renal do Diabetes

A VD tem um importante papel na saúde em geral, em especial no metabolismo ósseo. Além disso, deficiência de VD tem demonstrado estar envolvida em diversos processos patofisiológicos, como inflamação, disfunção endotelial e *up-regulation* do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), os quais estão associados ao desenvolvimento de complicações do DM (Hollick, 2011). Por outro lado, permanece incerta a relação entre a deficiência de VD e a origem e progressão da DRD (Mehrotra, 2009). O fato da lesão renal, por si só, causar redução dos níveis de VD detectáveis a partir de uma TFG < 45 mL/min/1,73m², torna difícil estabelecer se a hipovitaminose D seria um fator ambiental precipitante da DRD, ou apenas uma consequência da progressão desta (Plum; Zella, 2012).

Está estabelecido que o controle glicêmico e pressórico, associados a inibição do SRAA, são ferramentas úteis para redução da albuminúria. A administração de VD tem sido reportada como potencialmente benéfica na prevenção e progressão da DRD (Felício et al., 2017; Zeewu et al., 2010; Mao et al., 2014; Humalda et al., 2015). Os efeitos de altas doses de colecalciferol sobre a EUA de pacientes com DM1

permanece incerto, assim como são desconhecidos os níveis 25(OH)D preditores de resposta albuminúrica e qual a dose de VD deve ser suplementada com a finalidade de reduzir a EUA.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a influência da administração de colecalciferol sobre os estágios iniciais da Doença Renal do Diabetes em pessoas com DM1.

3.2 Objetivos secundários

Comparar excreção urinária de albumina e taxa de filtração glomerular antes e após administração de colecalciferol em pessoas com DM1 e DRD nos estágios iniciais.

Avaliar possíveis fatores influenciadores na resposta da suplementação colecalciferol em pessoas com DM1 e albuminúria elevada.

Criar de um banco de dados para seguimento pessoas com DM1 e DRD.

4 METODOLOGIA

4.2 Tipo de Estudo

Ensaio clínico não randomizado

4.3 Local e Período de Estudo

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

4.4 Desenho do Estudo

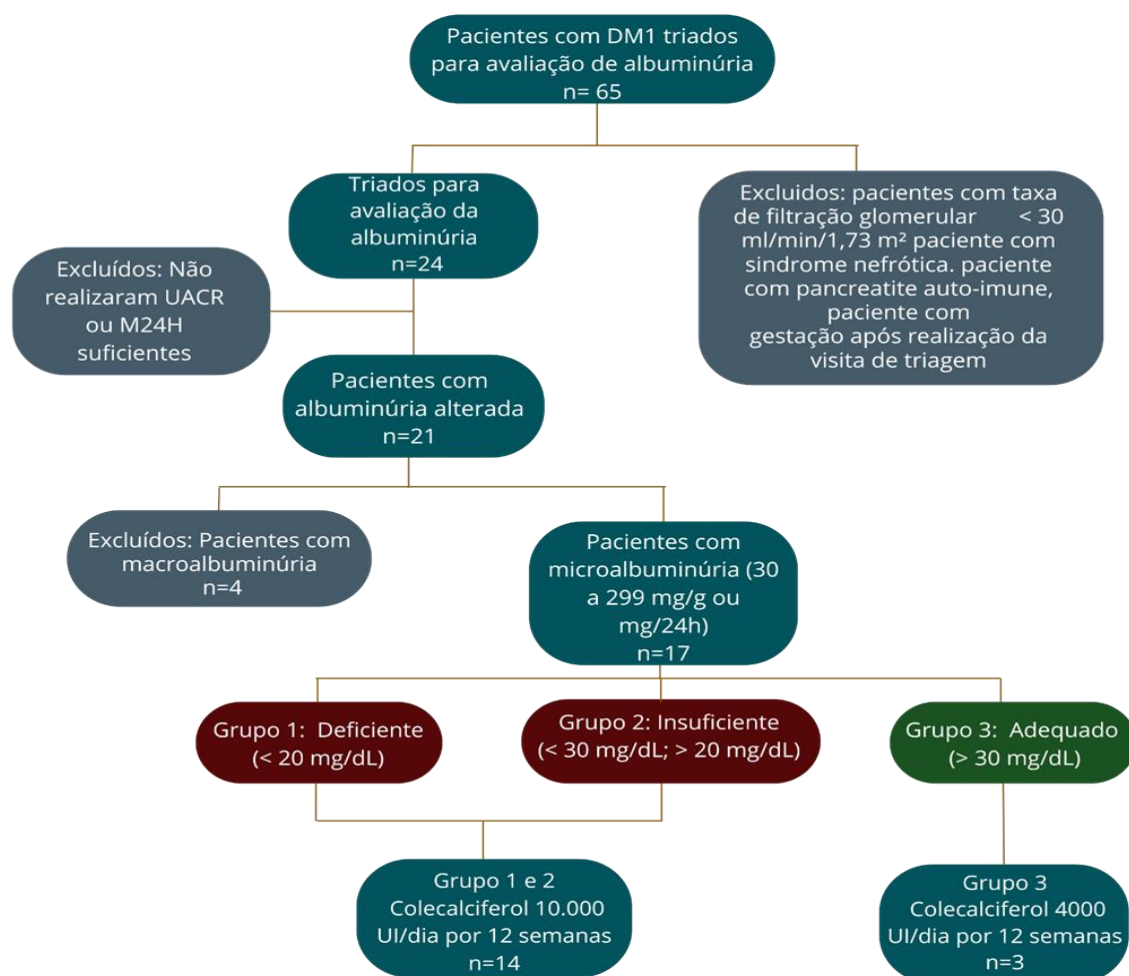
Estudo prospectivo que avaliou a EUA em pacientes com DM1, que receberam por 12 semanas, suplementação de colecalciferol de acordo com os níveis basais de vitamina D.

Estudo prospectivo que avaliou a EUA em pacientes com DM1 e em estágio de microalbuminúria (≥ 30 mg de albumina/g de creatinina)- estágio A2, que receberam por 12 semanas, suplementação de vitamina D conforme a classificação dos níveis basais de vitamina D - deficiente (< 20 mg/dL); insuficiente (< 30 mg/dL; > 20 mg/dL) e adequado (> 30 mg/dL). Pacientes com níveis adequados de vitamina D (entre 30 e 60 ng/mL), receberam 4.000 UI/dia de colecalciferol, por 12 semanas, a fim evitar toxicidade; e pacientes com níveis de vitamina D abaixo de 30 ng/mL, receberam 10.000 UI de colecalciferol, por 12 semanas

Foram triadas 65 pessoas com DM1, todas com taxa de filtração glomerular ≥ 30 ml/min/ 1,73 m², das quais 24 apresentavam albuminúria alterada. Desta amostra, 4 foram excluídos, pois foram classificados como albuminúria muito elevada (macroalbuminúria ≥ 300 mg/g de creatinina em amostra isolada e/ou ≥ 300 mg/24h em amostra de 24 horas) e 20 foram classificados como albuminúria elevada (microalbuminúria - 30 a 299 mg/g de creatinina em amostra isolada e/ou 30 a 299 mg/24h em amostra de 24 horas). Dentre os 20 pacientes restantes, 3 foram excluídos

por não apresentarem todos os critérios de inclusão da visita 1. Portanto, a amostra final foi de 17 pacientes, dos quais 3 receberam colecalciferol na dose 4000 UI dia e 14 receberam 10.000 UI dia por 12 semanas, conforme os níveis iniciais de 25(OH)D (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma de triagem e divisão dos pacientes segundo níveis basais de 25(OH)D.



Fonte: autores (2024).

4.5 Critérios de Inclusão

I. Pacientes com diagnóstico de DM1 com idade entre 12 a 50 anos, em acompanhamento regular com endocrinologista. Foi necessário que os

pacientes tivessem um médico cuidador independente do pesquisador do estudo e HbA1c $\geq 7\%$

- II. Diagnóstico de DRD, por meio de EUA elevada (em amostra isolada $\geq 30\text{mg/g}$ e $< 300\text{mg/g}$ e/ou em amostra de 24h $\geq 30\text{mg/24h}$ e $< 300\text{mg/g}$)
- III. Tratamento com insulinoterapia em dose estável pelo menos 3 meses antes da visita 1. Foram permitidas as insulinas basais: Neutral Protamine Hagedorn (NPH), insulina glargina e insulina detemir; e/ou insulinas ultrarrápidas: aspart, glulisina e lispro; e/ou insulina rápida: insulina regular. Uma variação de até 10 % da dose nos últimos 3 meses foi permitida.
- IV. Foram incluídos pacientes em uso de metformina, desde que em dose estável, há pelo menos 3 meses da visita 1.
- V. O paciente precisava demonstrar a intenção de aceitar e manter o regime de dieta e exercício durante todo estudo.
- VI. Pacientes com hipertensão arterial sistêmica, estavam em dose estável do anti-hipertensivo durante pelo menos quatro semanas antes da visita de triagem.
- VII. Pacientes com doença renal diabética e que estavam em uso de medicação anti-hipertensiva como terapia nefroprotetora, e que estivessem com dose estável dessa medicação por quatro semanas antes da visita de triagem.
- VIII. Capacidade e disposição para comparecer às consultas marcadas, e se submeter aos procedimentos cabíveis.
- IX. Capacidade e disposição para fazer uso da vitamina D na dose prevista pelo estudo.
- X. Fornecimento do consentimento através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento (TA) (APÊNDICE A e B, respectivamente). Esse último, obtido em pacientes menores de 18 anos

4.6 Critérios de exclusão

- I. História prévia e concomitante de doenças do metabolismo ósseo.
- II. História prévia e concomitante de doença hepática.

- III. Paciente com Taxa Filtração Glomerular $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$ - Método: CKD-EPI (ANEXO A)
- IV. Paciente com Excreção Urinária de Albumina normal ou $\geq 300\text{ mg/g}$ de microalbuminúria isolada e/ou $\geq 300\text{ mg/ 24h}$ de microalbuminúria de 24 horas
- V. Feito uso de vitamina D ou cálcio dentro dos últimos 3 meses da visita 1.
- VI. Pacientes que fazem uso de bebida alcoólica que, na opinião do pesquisador, pudesse comprometer a segurança do paciente e os procedimentos do estudo.
- VII. Mulheres grávidas ou com intenção de engravidar.
- VIII. Lactantes.
- IX. Hipotireoidismo ou hipertireoidismo descompensado.
- X. Anemias que, na opinião do pesquisador, pudessem interferir no valor da hemoglobina glicada, foram evitados pacientes com hemoglobina sérica $\leq 10\text{ g/dL}$.
- XI. Pacientes submetidos à hemotransfusão e/ou doação de sangue dentro dos 3 meses antes da visita 1.
- XII. Pacientes com comorbidades que poderiam interferir na expectativa de vida do participante, na opinião do pesquisador.
- XIII. Alergia ou intolerância conhecida ao princípio ativo da vitamina D.

4.7 Coleta de dados

A coleta dos dados ocorreu durante visitas agendadas, incluídas nas fases de pré-tratamento (basal) e pós-tratamento (final do estudo). Foram realizadas 3 a 4 visitas oficiais e visitas extras quando necessárias. Os participantes do estudo eram procedentes do serviço ambulatorial de Endocrinologia do HUIBB.

Antes de qualquer procedimento, foram obtidas duas vias originais do TCLE ou TA, sendo todas as dúvidas dos pacientes esclarecidas pelo pesquisador responsável. Uma via do TCLE foi entregue ao paciente e a outra via foi arquivada com o pesquisador do estudo. Após a avaliação dos critérios de elegibilidade, os

indivíduos que atenderam a todos os critérios de inclusão e não apresentavam nenhum critério de exclusão foram iniciados nos procedimentos do estudo.

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

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

Especificamente quanto às medicações antidiabéticas, as doses de insulina basal e/ou ultrarrápida, e/ou rápida e/ou metformina, quando aplicáveis, foram mantidas, se possível, inalteradas. Caso o médico assistente do paciente julgasse necessário modificar as doses dessas medicações, o paciente informava o médico do estudo sobre essas alterações na próxima consulta agendada. Foi solicitado também que os pacientes entrassem em contato com os pesquisadores caso ocorresse algum evento adverso relacionado ou não ao uso do colecalciferol.

Em caso de hipoglicemias recorrentes (glicemias capilares $<70\text{mg/dL}$), e/ou hiperglicemias (glicemias capilares em jejum maiores ou iguais a 240 mg/dL em dias consecutivos), os pacientes serão orientados pela médica orientadora do estudo, a critério de segurança, a reduzir ou aumentar respectivamente suas doses de insulina. As doses de insulinas prandiais (ultrarrápidas ou rápidas) permaneceram de acordo com a contagem de carboidratos realizada pelos pacientes, conforme orientação prévia do seu médico assistente. Todas as doses diárias de insulina basal e prandiais (ultrarrápida, rápida) e metformina, bem como qualquer outra medicação de uso do

paciente foram devidamente registradas no prontuário do paciente na visita 1, e em todas as visitas deste estudo.

Foi realizado o exame físico completo de todos os sistemas, além da avaliação do peso e altura para cálculo do índice de massa corpórea (IMC). O peso corporal e a estatura foram medidos por meio de uma balança mecânica com estadiômetro acoplado. 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 (m^2). Foram considerados magros os indivíduos que apresentaram $IMC \leq 19,9 \text{ kg/m}^2$, normais com IMC entre 20 e $24,9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso os indivíduos com IMC entre 25 e $29,9 \text{ kg/m}^2$ 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. Serão considerados hipertensos indivíduos com pressão arterial sistólica (PAS) $\geq 140 \text{ mmHg}$ ou pressão arterial diastólica (PAD) $\geq 90 \text{ mmHg}$ (SBC, 2020).

Os pacientes foram submetidos a coletas de amostras de sangue e urina. Houve análise dos seguintes parâmetros laboratoriais: a HbA1c foi analisada pelo método HPLC (Pimazoni Netto, 2009). A 25(OH)D foi mensurada por HPLC e imunoensaio (Wagner; Heather; Reinhold, 2009). Pelo método colorimétrico/automatizado foram analisadas a glicemia plasmática de jejum, fósforo, cálcio total, ureia, albumina, colesterol total e frações (LDL, VLDL, HDL, não-HDL) e triglicerídeos. O método analisador automático CELL-DYN 3700 foi utilizado para analisar o hemograma. A proteína C reativa – ultrasensível foi avaliada por turbidimetria do ARCHITECT, e a creatinina pelo método cinético/automatizado. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pela fórmula CKD-EPI (ANEXO A) (Levey et al., 2009).

Para classificação quanto ao *status* da EUA, os pacientes foram submetidos a dosagem da albuminúria por meio de avaliação de duas a três amostras de urina de 24 horas (microalbuminúria de 24 horas) e duas a três amostras de urina isolada (relação albumina/ creatinina urinária) coletadas em dias diferentes. Caso as duas primeiras amostras de cada método apresentassem valores discordantes para classificação quanto ao nível de EUA, uma terceira amostra de ambos os métodos era coletada para definição do *status* da EUA. Após a média aritmética entre os valores das amostras concordantes, os pacientes foram considerados: normoalbuminúricos (<30 mg/24h ou <30 mg/g de creatinina), microalbuminúricos ($\geq$ 30 mg/24h e <300 mg/24h, ou $\geq$ 30 e <300 mg/g de creatinina), sendo que a EUA em amostra isolada e a microalbuminúria de 24 horas foram realizadas por imunoturbidimetria (ADA, 2024).

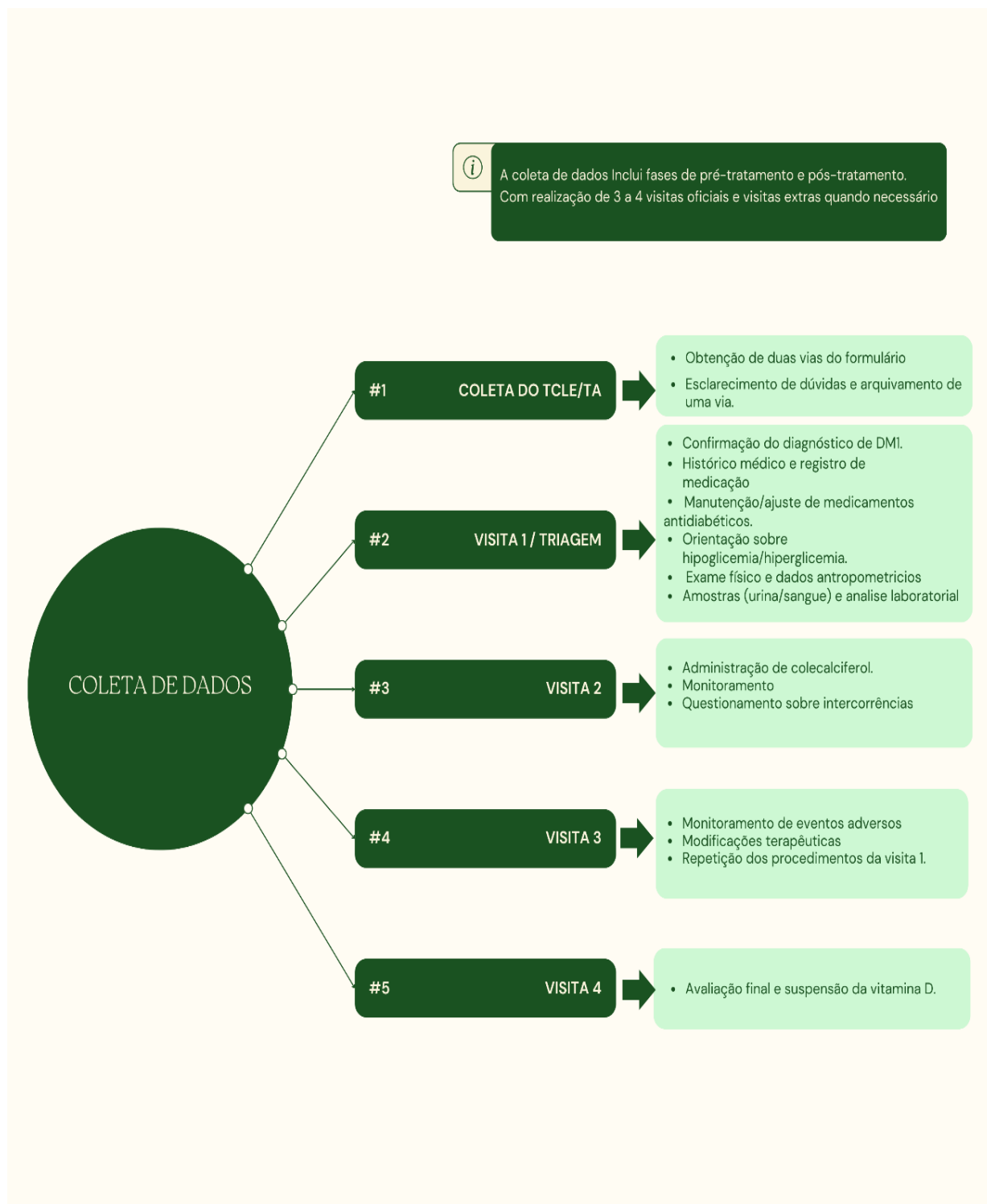
Em caso de pessoas com HAS e micro ou macroalbuminúria que não estivessem em uso de tratamento com Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas do Receptor da Angiotensina (BRA), e não tivessem nenhuma contraindicação aos mesmos, tais medicações eram iniciadas nas doses adequadas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

A visita 2 ocorreu em até 14 dias após a visita de triagem. Com os resultados dos exames realizados na visita 1, foi realizada uma revisão para avaliar se o paciente apresentava todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão. Nesta visita, os pacientes foram questionados quanto ao surgimento de alguma intercorrência ou evento adverso, e após confirmada a realização de todos os procedimentos basais, o colecalciferol era iniciado na dose de 4000 UI/ dia para os pacientes com níveis de 25(OH)D entre 30 e 60 ng/mL, a fim de evitar toxicidade, e 10.000 UI/ dia para aqueles com 25 OHD < 30 ng/mL, sendo a primeira dose administrada no dia da visita 2. A medicação utilizada foi o Depura® gotas, frascos contendo 20 mL e cada gota corresponde a 500 UI, produto da Sanofi Aventis Farmacêutica.

A visita 3 ocorreu com no mínimo 12 semanas após o início da administração de colecalciferol. Foram avaliados nesta visita a ocorrência de eventos adversos, modificação no esquema terapêutico, além de realização de procedimentos como o exame físico completo. Nesta visita, todas as intervenções do período de pré-tratamento, das visitas 1 e 2, foram repetidas com os mesmos métodos supramencionados.

Após a realização de todos os procedimentos da visita 3, o paciente retornava para a visita 4, quando ocorria a suspensão da vitamina D do estudo. No fluxograma das visitas (figura 5), encontram-se representados em procedimentos da coleta de dados (para mais detalhes, vide APÊNDICES C, D, E e F, respectivamente).

Figura 5 - Fluxograma das visitas (Procedimentos da coleta de dados).



Fonte: autores (2024)

4.8 Aspectos éticos

Este estudo foi revisado e aprovado pelo comitê de ética do HUIBB (CEP/HUIBB), de acordo com a legislação nacional - a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O consentimento informado por escrito para participar deste estudo foi fornecido pelos pacientes ou responsável legal dos pacientes, se necessário.

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

4.9 Análise dos dados

Variáveis categóricas foram descritas em forma de frequência relativa e frequência absoluta. Os dados referentes a variáveis numéricas foram testados para sua normalidade com o teste Shapiro-Wilk e foram descritas como média e desvio padrão (DP). O teste t de Student foi usado para comparar as médias aritméticas de dois grupos com variáveis numéricas de distribuição normal e o teste de Mann-Whitney foi executado apresentassem distribuição não paramétrica.

Foram considerados valores estatisticamente significativos, testes de hipóteses com $p < 0,05$. Foi utilizado o software SigmaPlot12.0 para aplicação dos testes e para o armazenamento dos dados, foi utilizado o software Microsoft Excel 16.0. Para fins estatísticos, o estágio de doença renal diabética será denominado índice de albuminúria, sendo atribuídos os numerais 0 e 1 para normoalbuminúria (ou albuminúria normal) e microalbuminúria (ou albuminúria elevada). Em relação ao status de VD foram atribuídos os numerais 0, 1 e 2 para classificar pacientes com níveis de 25(OH)D < 20 ng/mL, entre 20 e 30 ng/mL e > 30 ng/mL, respectivamente.

5 RESULTADOS

Foram analisados neste estudo dados de 17 pessoas com DM1 classificadas como portadoras de DRD em estágios iniciais (relação albumina/ creatinina entre 30 e 299 mg/g e/ou albuminúria entre 30 e 299 em amostra urinária de 24 horas, com TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²). A média de idade foi de $27,1 \pm 9,2$ anos, com predominância do gênero feminino (64,7%) e a duração de DM de $12,4 \pm 7,9$ anos (Tabela 7). Dentre os 17 pacientes, 4 foram considerados deficientes de VD, 10 insuficientes e 3 tinham VD normal, conforme o Gráfico de distribuição dos pacientes com DM1 e A2, conforme níveis iniciais de Vitamina D (Figura 6).

Tabela 7 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais da amostra total de pessoas com DM1 e DRD em estágios iniciais (A2).

Amostra total	N (proporção)	Média pré ($\pm$ DP)	Média pós ($\pm$ DP)	+/- (+/-%)	p-valor
Dados epidemiológicos					
Amostra	17				
Sexo masculino	6 (6/17)				
Sexo feminino	11 (11/17)				
Idade (anos)		27,11 ($\pm$ 9,29)			
Dados antropométricos					
Peso (kg)		58,28 ($\pm$ 15,97)	58,10 ($\pm$ 15,90)	-0,18 (0,31%)	1
IMC (kg/m ²)		22,83 ($\pm$ 3,68)	22,72 ($\pm$ 3,44)	-0,11 (0,50%)	0,978
Dados clínicos					
Duração do DM1 (anos)		12,40 ($\pm$ 7,89)			
Dislipidemia	5 (5/17)				
Nefropatia prévia	11 (11/17)				
Retinopatia	2 (2/17)				
HAS	1				
IECA/BRA pré- tratamento	5 (5/17)				
PA Sistólica (mmHg)		114,64 ($\pm$ 12,24)	113,33 ($\pm$ 14,96)	-1,31 (1,15%)	0,964
PA diastólica (mmHg)		70,70 ($\pm$ 8,90)	71 ($\pm$ 11,10)	+0,29 (0,42%)	0,04*
FC (bpm)		82,82 ($\pm$ 13,97)	81,64 ($\pm$ 14,43)	-1,17 (1,42%)	0,735
Insulina total (UI)		55,62 ($\pm$ 34,30)	56,19 ($\pm$ 29,71)	+0,57 (1,02%)	0,148
Insulina basal (UI)		39,94 ($\pm$ 23,06)	38,41 ($\pm$ 20,9)	-1,52 (3,83%)	0,438
Insulina prandiais (UI)		20,15 ($\pm$ 11,02)	20,4 ($\pm$ 10,87)	+0,24 (1,21%)	0,438

Tabela 7 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pessoas com DM1 e DRD em estágios iniciais (A2) (continuação).

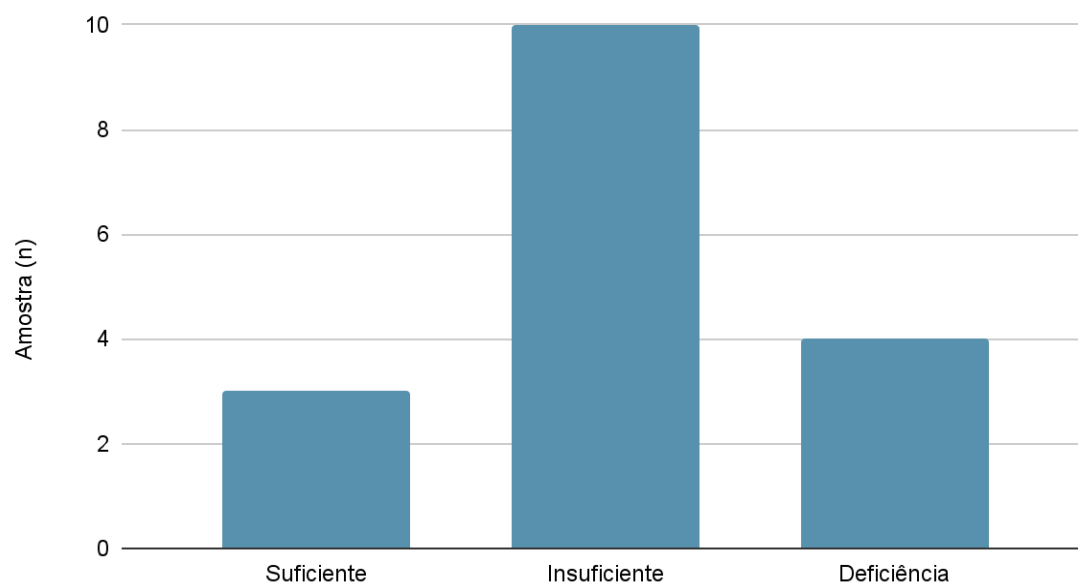
Amostra total	N (proporção)	Média pré (±DP)	Média pós (±DP)	+/- (+/-%)	p-valor
Dados laboratoriais					
HbA1c (%)		9,79 (±2,56)	10,01 (±2,91)	+0,21 (2,22%)	0,354
25-OH-Vitamina D (mg/dl)		25,48 (±6,29)	50,35 (±24,26)	+24,87 (97,61%)	<0,001*
Creatinina (mg/dl)		0,76 (±0,24)	0,81 (±0,17)	+0,05 (6,98%)	0,091
eTFG (ml/min/1,73m ²)		114,11 (±23,84)	106,35 (±16,57)	-7,76 (6,80%)	0,072
EUA isolada (g de albumina/creatinina)	7 (7/17)	78,78 (±35,01)	56,52 (±52,19)	-22,25 (28,25%)	0,13
M24H (g de albumina/creatinina)		84,37 (±67,21)	60,6 (±67,67)	-23,77 (28,17%)	0,004*

Legenda: DP = Desvio-padrão. DM1 = Diabetes Mellitus 1. IMC = Índice de Massa Corporal. IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina. BRA: Bradicinas. PA = Pressão Arterial. HbA1C = Hemoglobina glicada. eTFG = estimativa da Taxa de Filtração Glomerular. EUA = Excreção Urinária de Albumina. M24H = Microalbuminúria de 24 horas. * = $p < 0,05$ → estatisticamente significativo

Fonte: autores (2024)

Figura 6 – Gráfico de distribuição das pessoas com DM1 e DRD em estágios iniciais, conforme níveis de VD inicial.

Classificação - 25-OH Vitamina D



Fonte: autores (2024)

Na amostra geral (n=17), observou-se ao final do estudo que houve redução da albuminúria, quando analisada por meio da M24H ($84,37 \pm 67,2$ versus $60,2 \pm 67,2$ mg/24 h, -28,17%, $P = 0.004$) e não houve mudança na TFG, conforme tabela 1. Adicionalmente, notou-se como esperado aumento dos níveis de VD ($25,48 \pm 6,29$ versus $50,35 \pm 24,26$ mg/dL, +97%, $p < 0,001$), e aumento na PAD ($70,7 \pm 8,9$ versus $71 \pm 11,1$ mmHg, + 0,42%, $p = 0,004$). Não houve diferença nos demais parâmetros avaliados (Tabela 7).

Dentre os 17 pacientes da amostra final, observou-se que 6 (35%) apresentaram mudança no status da albuminúria final, sendo esses classificados como albuminúria normal ao fim do estudo. Na Tabela 6, estão descritas as principais características clínico-laboratoriais deste subgrupo.

Tabela 8 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais do subgrupo em que se deu a conversão do estágio de microalbuminúria para normoalbuminúria.

Subgrupo: A2 pré → A1 pós	N (proporção)	Média pré ($\pm$ DP)	Média pós ($\pm$ DP)	+/- (+/-%)	p-valor
Dados epidemiológicos					
Amostra	6 (6/17)				
Sexo masculino	1 (1/6)				
Sexo feminino	5 (5/11)				
Idade (anos)		22,28 ($\pm 3,97$)			
Dados antropométricos					
Peso (kg)		52,10 ($\pm 6,9$)	52,05 ($\pm 6,15$)	-0,05 (0,09%)	0,921
IMC (kg/m ²)		21,93 ($\pm 3,15$)	21,91 ($\pm 2,81$)	-0,02 (0,09%)	0,625
Dados clínicos					
Duração do DM1 (anos)		9,58 ($\pm 5,73$)			
Dislipidemia	2 (2/6)				
Nefropatia prévia	3 (3/6)				
Retinopatia	1 (1/6)				
HAS	0				
IECA/BRA pré- tratamento	1 (1/6)				
PA Sistólica (mmHg)		103 ($\pm 17,5$)	99,5 ($\pm 10,1$)	-4,16 (4,02%)	0,813
PA diastólica (mmHg)		69,3 ($\pm 10,1$)	62,3 ($\pm 8,3$)	-7 (10,1%)	0,076
FC (bpm)		92 (± 10)	87 (± 15)	-5 (5,4%)	0,577
Insulina total (UI)		57 (± 34)	53 (± 30)	-4 (7,07%)	0,5
Insulina basal (UI)		45 (± 15)	42 (± 12)	-3 (6,67%)	1

Tabela 8 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais do subgrupo em que se deu a conversão do estágio de microalbuminúria para normoalbuminúria (continuação).

Amostra total	N (proporção)	Média pré (±DP)	Média pós (±DP)	+/- (+/-%)	p-valor
Insulina prandiais (UI)		25 (±10)	24 (±13)	-1 (4%)	1
Dados laboratoriais					
HbA1c (%)		10,3 (±3,3)	10,4 (±3,7)	+0,1 (0,97%)	0,595
25-OH-Vitamina D (mg/dl)		26,48 (±9,1)	58,32 (±34,52)	+31,84 (120,27%)	0,077
Creatinina (mg/dl)		0,66 (±0,16)	0,76 (±0,15)	+0,1 (15%)	0,012*
eTFG (ml/min/1,73m ²)		120 (±22)	104 (±21,86)	-15,5 (12,89%)	0,015*
EUA isolada (g de albumina/creatinina)	3 (3/6)	60,03 (±17,25)	13,7 (±9,6)	-46,3 (77,17%)	0,082
M24H (g de albumina/creatinina)	6	57,55 (±42,41)	12,94 (±11,69)	-44,61 (77,51%)	0,063

Legenda: DP = Desvio-padrão. DM1 = Diabetes Mellitus 1. IMC = Índice de Massa Corporal. IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina. BRA: Bradicinas. PA = Pressão Arterial. HbA1C = Hemoglobina glicada. eTFG = estimativa da Taxa de Filtração Glomerular. EUA = Excreção Urinária de Albumina. M24H = Microalbuminúria de 24 horas. * = $p < 0,05$ → estatisticamente significativo

Fonte: autores (2024)

Foi possível observar que neste subgrupo de seis pacientes (35% da amostra), a maioria eram do gênero feminino (83%), a média de idade era de $22,28 \pm 3,97$ anos, com duração média de DM de $9,58 \pm 5,73$ anos. Tais dados diferem do encontrado na amostra inicial ($n= 17$), cujos as pessoas tinham idade e duração do DM maior. De comorbidades, apenas 2 possuíam dislipidemia e nenhum era hipertenso. Entretanto, das comorbidades referentes às complicações crônicas do DM, 3 tinham história prévia de DRD e apenas uma tinha retinopatia diagnosticada. Ao analisar os hábitos desse grupo, não houve nenhum tabagista ou etilista (Tabela 6). Aos parâmetros antropométricos, o grupo possuía uma média de IMC de $21,93 \pm 3,15$ kg/m², sendo 2 pacientes com baixo peso, 2 pacientes em peso adequado e 2 pacientes em sobrepeso ao início do estudo.

Quanto aos dados clínicos deste subgrupo, antes da intervenção, apresentavam uma pressão arterial (PA) sistólica com uma média de $103,66 \pm 17,55$ mmHg e a PA diastólica, de $69,3 \pm 11,97$ mmHg . Isso está de acordo por não haver

nenhum hipertenso na amostra analisada. Não houve mudança nos níveis de PA ao fim do estudo neste subgrupo de pacientes, contudo foi possível observar que houve tendência à redução da PAD ($69,3 \pm 11,97$ versus $62,3 \pm 8,3$ mmHg, $p = 0,07$) (Tabela 8).

Em se tratando do controle glicêmico dos 6 pacientes, a média da dose de insulina total foi de 57 ± 34 UI, sendo a basal de 45 ± 15 UI e as prandiais tendo uma média de 25 ± 10 UI. A média de HbA1c foi de $10,3 \pm 3,33\%$, sendo todos os pacientes fora da meta glicêmica de controle do DM1 no momento da intervenção e não houve mudança significativa ao fim do estudo nas doses diárias de insulina, nem na HbA1C (Tabela 8).

Após a intervenção, por consequência da suplementação da Vitamina D, esse subgrupo apresentou um aumento médio de $31,84$ mg/dL nos níveis de VD, sendo o valor final médio de $58,32 \pm 34,52$ mg/dL, considerado um aumento de 120.27% em relação ao valor prévio (Tabela 8).

Em relação a albuminúria, nas amostras isoladas de albuminúria, observou-se uma média final de $13,7 + 9.60$ mg/g de creatinina, resultando em uma queda percentual de 77,17% em relação ao valor inicial. Ainda no mesmo recorte, porém para o parâmetro da albuminúria de 24h, o valor final da média foi de $12,94 \pm 11,69$ mg/24h, diminuindo cerca de 77,5% do valor inicial (Tabela 8).

Entretanto, sobre os valores de creatinina sérica, outro marcador renal, houve um acréscimo de $0,1$ mg/dL (15% do valor anterior), o que representou, por consequência, uma queda de $15,5$ ml/min/m² (12,89% do valor anterior) na média da Taxas de Filtração Glomerular estimada. Tal resultado foi estatisticamente significativo (creatinina: $0,6 \pm 0,16$ versus $0,76 \pm 0,15$ mg/dL, $p = 0,012$; TGF: 120 ± 22 versus $104 + 22$ ml/min/1,73 m², $p = 0,015$) (Tabela 8).

Optou-se por avaliar o subgrupo de pacientes que não modificaram status da albuminúria ($n = 11$) e observou-se uma média de idade discretamente mais elevada

em relação aos demais pacientes, além de distribuição igual entre os gêneros e com duração do DM2 semelhante ao subgrupo que evoluiu com albuminúria normal. Adicionalmente, notou-se que a maioria (08/11) apresentava história de DRD prévia ao início do estudo, proporção levemente diferente a encontrada naqueles que tiveram albuminúria normalizada (3/6). Não houve diferença clínica ou estatística nos demais parâmetros avaliados. Contudo vale ressaltar que dentre os 11 pacientes desse subgrupo, 5 apresentaram redução média de albuminúria de no mínimo 20% ao final do estudo (Tabela 9).

Tabela 9 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais do subgrupo que se preservou o estado de microalbuminúria.

Subgrupo: Microalbuminúria (Pré = Pós)	N (proporção)	Média pré (±DP)	Média pós (±DP)	+/- (+/-%)	p-valor
Dados epidemiológicos					
Amostra	11 (11/17)				
Sexo masculino	5 (5/11)				
Sexo feminino	6 (6/11)				
Idade (anos)		29,28 (±10,64)			
Dados antropométricos					
Peso (kg)		61,66 (±18,68)	61,4 (±18,76)	-0,25 (0,41%)	0,7
IMC (kg/m ²)		23,32 (±3,68)	23,15 (±3,78)	-0,17 (0,73%)	0,571
Dados clínicos					
Duração do DM1 (anos)		13,94 (±8,71)			
Dislipidemia	3 (3/11)				
Nefropatia prévia	8 (8/11)				
Retinopatia	1 (1/11)				
HAS	1 (1/11)				
IECA/BRA pré- tratamento	4 (4/11)				
PA Sistólica (mmHg)		113,45 (±13,95)	115,45 (±18,44)	+2 (1,76%)	0,704
PA diastólica (mmHg)		69,36 (±12,41)	64,81 (±11,63)	-4,54 (6,55%)	0,21
FC (bpm)		77,63 (±13,35)	78,54 (±13,25)	+0,90 (1,17%)	0,76
Insulina total (UI)		54,77 (±35,76)	58,1 (±31,02)	+3,33 (6,07%)	0,438
Insulina basal (UI)		36,81 (±26,43)	36,27 (±24,54)	-0,54 (1,48%)	0,813
Insulina prandiais (UI)		17,95 (±10,93)	18,6 (±9,87)	+0,64 (3,59%)	0,625

Tabela 9: Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais do subgrupo que se preservou o estado de microalbuminúria (continuação).

Amostra total	N (proporção)	Média pré (±DP)	Média pós (±DP)	+/- (+/-%)	p-valor
Dados laboratoriais					
HbA1c (%)		9,51 (±2,16)	9,75(±2,54)	+0,24 (2,48%)	0,472
25-OH-Vitamina D (mg/dl)		24,93 (±4,51)	46,00 (±16,93)	21,06 (84,48%)	0,004*
Creatinina (mg/dl)		0,81 (±0,27)	0,84 (±0,18)	+0,03 (3,37%)	0,496
eTFG (ml/min/1,73m ²)		110,82 (±24,92)	107,27 (±14,05)	-3,54 (3,20%)	0,534
EUA isolada (g de albumina/creatinina)	4 (4/11)	92,83 (±40,47)	88,64 (±46,67)	-4,2 (4,52%)	0,791
M24H (g de albumina/creatinina)	11	99 (±75,24)	82,26 (±71,85)	-16,73 (16,91%)	0,136

Legenda: DP = Desvio-padrão. DM1 = Diabetes Mellitus 1. IMC = Índice de Massa Corporal. IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina. BRA: Bradicinas. PA = Pressão Arterial. HbA1C = Hemoglobina glicada. eTFG = estimativa da Taxa de Filtração Glomerular. EUA = Excreção Urinária de Albumina. M24H = Microalbuminúria de 24 horas. * = $p < 0,05$ → estatisticamente significativo

Fonte: autores (2024)

6 DISCUSSÃO

O presente estudo sugere que a suplementação de altas doses de colecalciferol nos indivíduos que vivem com DM1 e estágios iniciais de DRD pode reduzir a excreção urinária de albumina.

Tal achado é condizente com estudos pregressos, como o de Joergensen et al. (2014), que realizou um estudo intervencionista duplo-cego randomizado com 48 pacientes com DM1 e com macroalbuminúria por um período de 12 semanas. Neste estudo, a suplementação ocorreu com o Paricalcitol e obteve uma redução de 18% ($\pm 16\%$) na excreção urinária de albumina, ao passo que no placebo, houve um aumento na albuminúria de 21% ($\pm 32\%$). Comparativamente, foi considerada uma redução significativa na intervenção em comparação ao Placebo ($p = 0,03$). No entanto, este estudo não selecionou pacientes em estágios iniciais de DRD e não utilizou suplementação em altas doses, como fizemos.

Outro estudo que também comprovou o efeito redutor da VD na EUA foi o de Liyanage et al. (2018), em que a intervenção randomizada duplo-cega foi com o Colecalciferol (Vitamina D3) por via Intramuscular, 50.000 UI por mês com seguimento por 6 meses. Neste estudo, foi identificada uma redução média de 51,8 mg/g de albumina por g de creatinina no grupo da intervenção, ao passo que no grupo controle, houve também uma redução de 22,4 mg/g - a diferença entre ambas foi estatisticamente significativa ($P = 0.001$). Adicionalmente, nossos dados são concordantes com os encontrados por Felício et al. (2017), cujo estudo piloto, do qual o nosso ensaio é parte, foi o primeiro a demonstrar uma melhora nos estágios da DRD, após altas doses de suplementação de VD (colecalciferol), em pacientes com DM1.

No presente ensaio, optou-se por avaliar apenas os dados de pessoas com estágios iniciais de DRD, pois em dissertação de Silva (2022), havia sido observado efeito maior da ação da VD em pacientes com microalbuminúria, além disso dentre os pacientes triados para este estudo poucos tinham macroalbuminúria. Adicionalmente,

optou-se por estudar pessoas com TFG > 30 ml/min/1,73 m², pois níveis mais elevados de creatinina poderiam alterar o metabolismo da VD nesses indivíduos.

Estudos experimentais em animais de Deng et al. (2015) e de Lin et al. (2016) sugerem efeitos imunomoduladores da Vitamina D na fisiopatologia da injúria renal pelo DM. Ambos estudos se desenvolveram em ratos, cujo diabetes foi induzido por estreptozotocina, possuindo grupo controle para comparação.

Deng et al. (2015) apontou para efeitos inibitórios da renina e do estresse oxidativo a partir da intervenção do calcitriol associado a irbesartana, um bloqueador do receptor de Angiotensina II, em que este grupo tratado com a dupla terapia obteve melhores desfechos e significativos ($P < 0.01$) que em relação aos grupos controle e aos tratados somente com calcitriol ou somente com irbesartana, sugerindo uma ação sinérgica da Vitamina D com as classes anti hipertensivas e anti proteinúricas.

Lin et al. (2016) demonstrou efeito adicional do calcitriol na redução dos níveis das enzimas conversoras de Angiotensina (ECA), somado ao aumento dos níveis da ECA2, a qual exerce efeito protetivo contra espécies oxidativas, a apoptose, fibrose renal e inflamação, em ratos com diabetes que receberam a intervenção com calcitriol comparados ao grupo controle.

A correlação entre VD e inibidores do SRAA também foi observada no estudo de Joergensen (2014), que obteve uma redução média significativa de 18% da albuminúria final quando os pacientes associavam a VD à terapia de bloqueio do SRAA. Entretanto, é importante ressaltar que em nosso estudo, a maioria dos pacientes (70,5%) não fazia uso de inibidores do SRAA, tanto na amostra de pacientes com microalbuminúria (n=17), quanto na amostra de pessoas que apresentaram normalização da EUA (83%) ao fim estudo (n=6). Tal dado nos leva a suspeitar que a redução da EUA em nosso trabalho, tenha sido independente do uso dos inibidores de SRAA, assim como do controle glicêmico que neste ensaio não mostrou melhora ao fim do protocolo.

Na análise dos marcadores renais, o presente estudo observou uma tendência de aumento na creatinina de 0,05% ($p = 0.091$), alterando a estimativa da TFG, gerando uma redução de 7,76% ($p = 0.072$). E quando 6 pacientes que tiveram normalização da EUA ao fim do estudo foram analisados, detectou-se um pequeno aumento, mas significativo, na creatinina final, e como consequência redução na TFG final ($p = 0.012$ e $p = 0.015$, respectivamente). Estes resultados também estão de acordo com a intervenção de Joergensen et al. (2014), em que apresenta o mesmo efeito nos critérios analisados: aumento da creatinina e diminuição da TFG. Entretanto, no estudo de Liyanage et al. (2018), a suplementação de VD pela via intramuscular gerou benefícios na creatinina e na TFG, com diminuição na creatinina de 9,3% e um aumento na TFG de 8,18%, estatisticamente significativo em análise pré e pós-intervenção ($P < 0.001$), mas não significativo com o grupo controle, o qual apresentou alterações discretas.

Esta alteração também foi analisada em um ensaio clínico que avaliou os efeitos da suplementação com paricalcitril por 1 semana sobre a função renal em pacientes com doença renal crônica, não incluindo apenas aqueles com nefropatia diabética. Os resultados apontaram para um aumento significativo da creatinina sérica e na creatinina urinária de 24h, porém sem mudança significativa na depuração de creatinina, de ureia e de iotalamato (Agarwal et al., 2011). Bertoli et al. (1990, apud Agarwal et al., 2011) também realizou um ensaio clínico em pacientes com função renal estável, neste caso com o calcitril (0,5µg/dia) por 4 meses, no qual resultou também no aumento da creatinina com diminuição do clearance de creatinina, porém com clearance de Inulina inalterado. Após a suspensão do calcitril, os valores de creatinina retornaram ao valor basal em 60 dias.

Dessa maneira, é especulado que a suplementação de vitamina D pode alterar o metabolismo da creatinina no tecido muscular, porém não é possível afirmar que a depuração da sua substância e de outras substâncias sejam efetivamente afetadas (Agarwal et al., 2011). Em seguida, uma revisão sistemática da literatura reuniu os principais efeitos da VD em ensaios clínicos randomizados em pacientes com DM2 e

apontou que não há evidência de benefício da suplementação VD na função renal. Porém, apontou que é evidente a diminuição da proteinúria a partir da intervenção com este hormônio, permitindo afirmar que o benefício a curto prazo existe, mas há necessidade de mais estudos que avaliem a longo prazo da suplementação da VD para obter melhores resultados na creatinina e no seu clearance e para definir o efeito do hormônio na função renal (Sharma et al., 2023).

Não é possível saber se em nosso estudo o aumento discreto da creatinina com consequente redução da TFG foi um achado ao acaso, ou teve relação com a suplementação de VD. O fato do ensaio ter um pequeno número de pacientes, não ter sido placebo-controlado e ter tido curta duração são fatores limitantes, contudo é importante destacar que apenas 2 pacientes do presente estudo mudaram o estadiamento da DRD do G1 para G2 e 2 pacientes mudaram do G2 para G1, baseada na TFG. Adicionalmente, é conhecido que outras medicações quando iniciadas podem promover uma redução discreta da TFG, como os inibidores do SRAA e os inibidores do SGLT2, mas com efeitos benéficos comprovados a longo prazo (Adamson et al., 2022).

Entretanto, nossos achados sobre a função renal em pacientes suplementados com altas doses de VD sugerem a necessidade de acompanhamento rigoroso desses indivíduos com necessidade mais estudos envolvendo esse tema.

Em relação a PA, os resultados do presente estudo detectaram um aumento de 0,29 mmHg ($p = 0.04$) na PAD. Dados semelhantes foram reportados no estudo de Joergensen et al. (2014), que não observou diferença de PA no grupo intervenção e obteve tendência à redução da PA no grupo placebo ($p = 0.48$). Entretanto, estudo de Queiroz et al. (2021), sugere associação entre suplementação de altas doses de vitamina D e redução da pressão arterial matinal em pacientes normotensos com DM1.

Ao analisar comparativamente os grupos que obtiveram mudança do estágio A2 para A1 em relação aos pacientes que se mantiveram com microalbuminúria,

podemos extrair algumas hipóteses. Nesse sentido, a duração do DM1 foi menor no grupo que teve melhor desfecho, sendo 4,36 anos de diferença aos demais. Esse dado é corroborado ao estudo coorte de Lin et al. (2024), em que a prevalência de nefropatia diabética em pacientes DM1 - neste estudo foi considerado TFG < 60ml/min/1.73m² ou albuminúria > 30mg/g - foi maior em pacientes com duração mais longa do DM1, associado a maior presença de comorbidades (hipertensão e dislipidemia) e de outras complicações crônicas do DM, como retinopatia. Portanto, podemos extrair a plausibilidade de que a suplementação de vitamina D possui melhor aproveitamento em pacientes com menor duração do DM1, devido à menor exposição aos danos crônicos da DM nesses pacientes.

Outros fatores analisados como o controle glicêmico, a presença das comorbidades ou de outras complicações crônicas do DM não aparentam ser influenciadores na suplementação da Vitamina D. Entretanto, deve-se considerar que a amostra dos pacientes analisados é considerada pequena, somado com fator limitante da pesquisa não ter grupo controle.

Nesse sentido, conforme já citado, a principal limitação da pesquisa é a ausência de um grupo controle com placebo, bem como a curta duração de 12 semanas e a amostra reduzida de pacientes. Enseja-se a realizar novos estudos com ensaio clínico controlado, duplo cego, randomizado, com uso de placebo e maior duração da suplementação. Além disso, a amostra apresentou-se de maneira heterogênea, necessitando recrutar pacientes DM1 a fim de gerar um perfil mais homogêneo ou subgrupos mais homogêneos, para investigar melhor os fatores influenciadores do uso da Vitamina D.

É importante citar que o presente estudo é decorrente de estudo piloto, no qual avalia as principais complicações microvasculares em pacientes com DM1. Portanto, pesquisas adicionais com avaliação de biomarcadores genéticos serão importantes para fundamentar os resultados elencados, o que justifica a presença de biorrepositório das amostras coletadas. Em virtude disso, a realização do presente

estudo fomentou a criação de banco de dados desses pacientes, permitindo o seguimento a longo prazo desses pacientes.

7 CONCLUSÃO

No presente trabalho, foi encontrado efeito positivo significativo da suplementação da Vitamina D em pacientes com DM1 e microalbuminúria, promovendo redução e até alteração do estágio da EUA. Por outro lado, na função renal desses pacientes, observou-se aumento discreto na creatinina sérica, diminuindo a sua depuração; sendo essas alterações consideradas significativas na população que obteve melhor desfecho, o que sugere necessidade de acompanhamento rigoroso destes parâmetros em indivíduos que utilizam altas doses de VD.

Não foi possível encontrar possíveis fatores influenciadores na resposta da suplementação do colecalciferol, exceto a duração do DM, possivelmente em função da amostra avaliada ser reduzida e com menos desenvolvimento de comorbidades ou de outras complicações crônicas associadas ao DM. Em busca de detectar esses fatores, a avaliação destas pessoas por meio dos biomarcadores genéticos faz-se necessária, a fim de investigações adicionais.

REFERÊNCIAS

- ADAMSON et al. Initial Decline (Dip) in Estimated Glomerular Filtration Rate After Initiation of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From DAPA-HF. **Circulation**. Volume 146, Issue 6, 9 August 2022; Pages 438-449. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058910>
- AGARWAL, R. et al. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 9, p. 1523-1528, Sep. 2009.
- AGARWAL, Rajiv et al. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. **Kidney International**, [S.L.], v. 80, n. 10, p. 1073-1079, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.207>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 81-90, 16 dez. 2013. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-s081>
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. **Classification and Diagnosis of Diabetes: standards of care in diabetes**. 2023. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 19-40, 12 dez. 2022. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc23-s002>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. **Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024**. **Diabetes Care**, v. 47, n. Suppl 1, p. S20-S42, Jan. 2024. doi: 10.2337/dc24-S002.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. **Classification and Diagnosis of Diabetes: standards of care in diabetes**. 2023. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 19-40, 12 dez. 2022. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc23-s002>.
- BROWNLEE, M.; AIELLO, L. P.; COOPER, M. E. Complications of diabetes mellitus In KRONENBERG, H. M, et al. **Williams textbook of endocrinology**. 11^a edição, Philadelphia: W. B. Saunders, p. 1417-501, 2008.
- BOER, Ian H. de et al. Vitamin D and omega-3 trial to prevent and treat diabetic kidney disease: rationale, design, and baseline characteristics. **Contemporary Clinical Trials**, [S.L.], v. 74, p. 11-17, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2018.09.014>.
- BOLLAND, M. J. et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 4, p. 307-320, 2014.
- BUZZETTI, Raffaella; ZAMPETTI, Simona; MADDALONI, Ernesto. **Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management**.

Nature Reviews Endocrinology, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 674-686, 8 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>

CASTRO, L. C. G. The vitamin D endocrine system. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566-575, Nov. 2011.

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

DE QUEIROZ, NNM et al. High-dose Cholecalciferol Supplementation Reducing Morning Blood Pressure in Normotensive DM1 Patients. **Curr Diabetes Rev.** 2021;17(3):378-386. doi: 10.2174/1573399816999200729131508. PMID: 32729423. July, 2020.

DENG, X. et al. Vitamin D improves diabetic nephropathy in rats by inhibiting renin and relieving oxidative stress. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 657-666, 21 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-015-0414-4>.

FELÍCIO, João Soares et al. 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, n. 199, p. 1-6, 14 ago. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2017.00199>.

FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e nefropatia diabética. **Revista brasileira de hipertensão**, v. 3, p. 268-74, jul.-set. 2000.

GEMBILLO, Guido et al. Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. **Medicina**, [S.L.], v. 55, n. 6, p. 273, 13 jun. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55060273>

GEMBILLO, Guido et al. Kidney Disease in Diabetic Patients: from pathophysiology to pharmacological aspects with a focus on therapeutic inertia. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 4824, 1 maio 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22094824>.

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

HORTON, W.B.; BARRETT, E.J. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. **Endocrine Reviews**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 29-55, 30 out. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnaa02>

HOSSEIN-NEZHAD, A; HOLICK, M, F "Vitamin D for health: a global perspective." **Mayo Clinic proceedings** vol. 88,7, jul. 2013.

HUMALDA, J.K. et al. Vitamin D analogues to target residual proteinuria: Potential impact on cardiorenal outcomes. **Nephrol. Dialy. Transplant.**, v.30, p. 1988–1994, 2015.

ILONEN, J., LEMPAINEN, J., VEIJOLA, R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. **Nat Rev Endocrinol** **15**, 635–650 (2019).
<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>

INFANTE, MARCO et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. **Nutrients** vol. 11,9 2185. 11, Sep. 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas – 10th edition**. International Diabetes Federation: Bruxelas, Bélgica. Jul. 2021.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas Reports – Type 1 diabetes estimates in children and adults**. International Diabetes Federation: Bruxelas, Bélgica. 2022. Mar. 2023. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/t1d-index-2022/>

JOERGENSEN, C. et al. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. **Diabetic Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 374-381, 5 nov. 2014. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12606>.

KATSAROU, Anastasia et al. Type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-17, 30 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>.

KORSGREN, O. The role of vitamin D in the aetiology of type 1 diabetes. **Diabetologia** **63**, 1279–1280, Feb. 2020.

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

LIN, Mei et al. Calcitriol regulates angiotensin-converting enzyme and angiotensin converting-enzyme 2 in diabetic kidney disease. **Molecular Biology Reports**, [S.L.], v. 43, n. 5, p. 397-406, 12 mar. 2016. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11033-016-3971-5>

LIN, Yi-Chih et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. **Journal Of The Formosan Medical Association**, [S.L.], v. 117, n. 8, p. 662-675, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>.

LIN, Yen-Bo et al. Age at onset of type 1 diabetes between puberty and 30 years old is associated with increased diabetic nephropathy risk. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-11, 13 fev. 2024. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-54137-2>.

LIYANAGE, Plgc et al. Effect of Vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy. **Journal Of Postgraduate Medicine**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 10-15, 2018. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/jpgm.jpgm_598_16.

MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2014.

MAO, L. et al. Calcitriol plays a protective role in diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 7, n. 12, p. 5437, 2014.

MARASCHIN, Jorge de Faria et al. Classificação do diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, p. 40-46, 2010.

MEHROTRA, R. et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. **Kidney international**, v. 76, n. 9, p. 977-983, 2009.

MOGENSEN, C. E. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. **Journal of internal medicine**, v. 254, n. 1, p. 45-66, 2003.

MOLITCH, M. E. et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. **Kidney international**, v. 87, n. 1, p. 20-30, 2015.

NELSON, D.L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6. ed. São Paulo: **Artmed**, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications – Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus**. Genebra, Suíça, 1999.

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

PETERSEN, Max C.; SHULMAN, Gerald I.. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 98, n. 4, p. 2133-2223, 1 out. 2018. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.

PLUM, L. A.; ZELLA, J. B. Vitamin D compounds and diabetic nephropathy. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 523, n. 1, p. 87-94, 2012.

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

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

ROEP, Bart O. *et al.* Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). **Nature Reviews Endocrinology**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 150-161, 8 dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>.

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

SHARMA, Jaya K. et al. Are There Any Pleiotropic Benefits of Vitamin D in Patients With Diabetic Kidney Disease? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Canadian Journal Of Kidney Health And Disease**, [S.L.], v. 10, n. [], p. 1-14, jan. 2023. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/20543581231212039>.

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

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

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022. DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – Update 2/2023**. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. ISBN: 978-85-5722-906-8. doi: 10.29327/5238993.

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

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

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

THOMAS, Celeste C.; PHILIPSON, Louis H.. Update on Diabetes Classification. **Medical Clinics Of North America**, [S.L.], v. 99, n. 1, p. 1-16, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015>

TOMMERDAHL, Kalie L. et al. Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes: recent developments and updates. **Pediatric Nephrology**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 79-93, 14 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-05050-7>.

TUTTLE, K. R. et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. **American journal of kidney diseases**, v. 64, n. 4, p. 510-533, 2014.

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

WEINERT, L. S. et al. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 49, n. 11, p. 1761-1771, 2011.

ZEEUW, D. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9752, p. 1543-1551, 2010

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

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

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

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

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

POR QUE FUI ESCOLHIDO? QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

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

POR QUE FUI ESCOLHIDO? QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

Você foi escolhido por ter diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 e idade superior a 18 anos, além de fazer uso de insulina glargina ou detemir e/ou insulina

Iniciais do (a) Paciente: _____

regular e/ou ultra-rápida em dose estável. O estudo será conduzido em 30 pessoas de ambos os sexos.

EU SOU OBRIGADO (A) PARTICIPAR?

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

QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

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

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

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

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

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

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

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

COMO SERÃO COLETAS AS AMOSTRAS DE SANGUE?

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

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

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

O QUE É CGMS?

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

QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS BENEFÍCIOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO?

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

E QUANTO À CONFIDENCIALIDADE?

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

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO?

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

EU VOU TER ALGUM CUSTO?

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

COMO SEREI INFORMADO SOBRE OS RESULTADOS DO ESTUDO?

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

INCONVENIÊNCIAS RAZOAVELMENTE PREVISÍVEIS:

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

CONTATO DA EQUIPE DO ESTUDO

Em qualquer momento do estudo, para esclarecimento de dúvidas, os pacientes, seus responsáveis e familiares terão acesso aos pesquisadores, que são: Karem Miléo Felício (telefone: 32239721 / 99824773) e o professor orientador Dr. João Soares Felício (telefone: 32291329 / 99882972). O estudo será realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, cujo endereço é Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém – PA (telefone: 3201-6600).

DECLARAÇÃO

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

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

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

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

Nome do (a) Paciente: _____

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

Assinatura do (a) Paciente: _____

Data: __/__/__

(ou digital do paciente)

(datado pelo paciente)

Assinatura da Testemunha Imparcial: _____

Data: __/__/__

(ou digital do paciente)

(datado pelo paciente)

Assinatura do (a) Representante Legal: _____

Data: __/__/__

(ou digital do paciente)

(datado pelo paciente)

Iniciais do (a) Paciente: _____

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

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

Assinatura: _____

Data: __/__/__

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO

TERMO DE ASSENTIMENTO – INFORMAÇÕES PARA CRIANÇAS ALFABETIZADAS

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

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

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

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

POR QUE FUI ESCOLHIDO? QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

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

POR QUE FUI ESCOLHIDO? QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

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

EU SOU OBRIGADO (A) PARTICIPAR?

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

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

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

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

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

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

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

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

COMO SERÃO COLETAS AS AMOSTRAS DE SANGUE?

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

Estas avaliações requerem que você esteja em jejum, portanto você não deve comer ou beber nada além de água por no mínimo 8 horas antes de sua visita à clínica.

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

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

O QUE É CGMS?

Iniciais do (a) Paciente: _____

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

QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS BENEFÍCIOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO?

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

E QUANTO À CONFIDENCIALIDADE?

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

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO?

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

EU VOU TER ALGUM CUSTO?

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

COMO SEREI INFORMADO SOBRE OS RESULTADOS DO ESTUDO?

Iniciais do (a) Paciente: _____

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

INCONVENIÊNCIAS RAZOAVELMENTE PREVISÍVEIS:

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

CONTATO DA EQUIPE DO ESTUDO

Em qualquer momento do estudo, para esclarecimento de dúvidas, os pacientes, seus responsáveis e familiares terão acesso aos pesquisadores, que são: Karem Miléo Felício (telefone: 32239721 / 99824773) e o professor orientador Dr. João Soares Felício (telefone: 32291329 / 99882972). O estudo será realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, cujo endereço é Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém – PA (telefone: 3201-6600).

DECLARAÇÃO

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

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

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

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

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

Nome da criança: _____

(em letras de forma)

Assinatura da criança: _____

Data: __/__/__

Nome do pai/mãe/representante legal: _____

(em letras de forma)

Assinatura do pai/mãe/representante legal: _____

Data: __/__/__

Nome do pai/mãe/representante legal: _____

(em letras de forma)

Assinatura do pai/mãe/representante legal: _____

Data: __/__/__

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

(em letras de forma)

Assinatura pessoa que conduziu o consentimento: _____

Data: __/__/__

Iniciais do (a) Paciente: _____

Nome da testemunha: _____

(em letras de forma)

Assinatura da testemunha:

Data: / /

OU

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

e eu, pai/mãe/representante legal, concordo com a participação de _____

_____ (nome da <<Criança>> em letras de forma) neste estudo.

Nome do pai/mãe/representante legal: _____

(em letras de forma)

Assinatura do pai/mãe/representante legal:

Data: / /

Nome do pai/mãe/representante legal: _____

(em letras de forma)

Assinatura do pai/mãe/representante legal: _____

Iniciais do (a) Paciente:

Data: __/__/__

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

(em letras de forma)

Assinatura pessoa que conduziu o consentimento: _____

Data: __/__/__

Nome da testemunha: _____

(em letras de forma)

Assinatura da testemunha: _____

Data: __/__/__

Iniciais do (a) Paciente: _____

APÊNDICE C – VISITA 1 – TRIAGEM**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO****VISITA 1 – TRIAGEM**

Projeto coordenado por: Prof. Dr. João Soares Felício

Pesquisadora e orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Contente Braga

Discentes: Danilo Evangelista Costa / Fernando Moraes da Costa Chagas

Data: __/__/__

Horário:__:__

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____

Nº _____

Matrícula na Instituição: _____

Atualização do contato: _____

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

1.1 Data da obtenção do TCLE: __/__/__

1.2 Versão do TCLE obtido: _____

1.3 Foi obtido Termo de Assentimento (em caso de paciente menor alfabetizado)?
Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique: _____

2 DEMOGRAFIA

2.1 Data de Nascimento: __/__/__

2.2 Idade: _____

2.3 Sexo: _____

2.4 Raça: _____

2.5 Etnia: _____

3 CONDIÇÕES REPRODUTIVAS (apenas para mulheres)

Iniciais do (a) Paciente: _____

3.1 G__P__A__

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

3.3 A paciente está amamentando? _____

4 QUAL A PROCEDÊNCIAS DESSE (A) PACIENTE PARA ESSE ESTUDO?

5 HISTÓRIA DO DIABETES

5.1 Data do início do diabetes: _____

5.2 Há história de retinopatia diabética? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

5.3 Há história de nefropatia diabética? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

5.4 Há história de neuropatia diabética? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

5.5 Há história de Pé diabético? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

5.6 Há doença arterial coronariana oclusiva? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

5.7 Há história de doença arterial periférica oclusiva? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

Iniciais do (a) Paciente: _____

5.8 Há história de doença cerebrovascular (AVE)? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

5.9 Há história de hipertensão? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

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

5.11 Há história de dislipidemia? Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique.

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

6.1 Cabeça: _____

6.2 Nariz: _____

6.3 Ouvido: _____

6.4 Garganta: _____

6.5 Olhos: _____

6.6 Dermatológico: _____

6.7 Cardiovascular: _____

6.8 Respiratório: _____

Iniciais do (a) Paciente: _____

6.9 Vascular periférico: _____

6.10 Hematolinfático: _____

6.11 Gastrointestinal: _____

6.12 Hepatobiliar: _____

6.13 Renal: _____

6.14 Genitourinário: _____

6.15 Neurológico: _____

6.16 Psiquiátrico: _____

6.17 Musculoesquelético: _____

6.18 Endocrinológico: _____

6.19 Oncológico: _____

6.20 Proctológico: _____

6.21 Infecto-contagioso: _____

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

7 ESTILO DE VIDA

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

7.2 Sobre a ingestão de bebida alcoólica: especificar se houver 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 sim, especifique.

7.5 Pratica algum tipo de atividade física? Especifique

8 MEDICAÇÕES PRÉVIAS E CONCOMITANTES (últimos 3 meses).

Especificar o nome das medicações, data de início e fim se aplicável, e a indicação de uso. Cite o período do dia, se aplicável, ou horário de tomada das medicações.

8.1 Medicações para tratamento do Diabetes (últimos 3 meses).

Tipo e regime de insulina, doses diárias totais de insulina, duração do regime atual de insulina (pelo menos 3 meses)

Iniciais do (a) Paciente: _____

9 SINAIS VITAIS

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

Braço direito

Braço Esquerdo

PA _____ mmHg Hora __:__

PA _____ mmHg Hora __:__

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

FC: ____ bpm

10 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso: ____ kg

Estatuta: ____ cm

IMC _____ kg/m²

11 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.

11.1 Exame Neurológico: Sim ☐ ou Não ☐. Caso sim, especifique: _____

12 QUANTO AOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE?

12.1 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: _____

Iniciais do (a) Paciente: _____

13 FOI COLETADO O PAINEL BASAL DE LABORATÓRIO PREVISTO? Sim ☐ ou Não ☐. Caso não, especifique: _____

13.1 Foi coletada vitamina D para a análise por HPLC? Sim ☐ ou Não ☐. Caso não, providenciar antes da randomização (são válidos os exames dos últimos 3 meses)

13.2 O paciente apresenta duas amostras de microalbuminúria em urina 24h? Sim ☐ ou Não ☐. Caso não especifique: _____

14 Sobre o GGMS (Guardian®)

14.1 Foi instalado o Guardian® no (a) paciente?

14.2 Dia e hora da instalação: _____

14.3 Dia e hora da retirada: _____

15 Comentários adicionais

16 Conduta médica

Assinatura, carimbo e data

Iniciais do (a) Paciente: _____

APÊNDICE D – VISITA 2**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO****VISITA 2**

Projeto coordenado por: Prof. Dr. João Soares Felício

Pesquisadora e orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Contente Braga

Discentes: Danilo Evangelista Costa / Fernando Moraes da Costa Chagas

Data: __/__/__

Horário:__:__

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____

Nº _____

Matrícula na Instituição: _____

Atualização do contato: _____

1 HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

2 SOBRE MEDICAÇÕES:**2.1 Medicamentos não insulínicos em uso:**

2.3 Medicamentos insulínicos para tratamento do Diabetes:

Iniciais do (a) Paciente: _____

2.4 Houve medicação(s) concomitantes(s) adicional (ais): Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, especifique:

3 SOBRE EVENTO ADVERSO

3.1 O (a) paciente relatou algum evento adverso? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, especifique:

3.2 O (a) paciente relatou algum evento de hipoglicemia confirmado pelo glicosímetro (glicemia $\leq$ 70 mg/dL)? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, especifique:

3.3 Algum destes episódios foi de hipoglicemia grave (glicemia $\leq$ 36 mg/dL e comprometimento do nível de consciência ou necessidade de ajuda para se recuperar? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, especifique:

4 SINAIS VITAIS

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

Braço direito

Braço Esquerdo

PA _____mmHg Hora __:__

PA _____mmHg Hora __:__

Iniciais do (a) Paciente: _____

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

FC: _____bpm

5 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso: _____kg Estatura: _____cm IMC _____kg/m²

6 SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO:

6.1 Realizou o perfil de 7 pontos? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, anexar

6.2 Foi realizado perfil glicêmico com Guardian®? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, anexar

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

Laboratório Basal	Coleta de biorepósitório	Vitamina D	Guardian®

7.1 Todos os laboratórios basais foram devidamente checados, incluindo o valor da vitamina D? Sim ☐ ou Não ☐. Caso não, especifique: _____

8 SOBRE A DOSE DE VITAMINA D: _____

8.1 Qual o grupo elegível para este paciente?

Grupo 1 – 10.000UI/Vitamina D: ☐

Iniciais do (a) Paciente: _____

Grupo 2 – 4.000UI/Vitamina D: ☐

9 COMENTÁRIOS ADICIONAIS

10 CONDUTA MÉDICA: PRESCRIÇÃO

11 EXAMES SOLICITADOS À CRITÉRIO CLÍNICO: _____

12 DATA DO RETORNO: __/__/__

Data, assinatura e carimbo

Iniciais do (a) Paciente: _____

APÊNDICE E – VISITA 3**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO****VISITA 3**

Projeto coordenado por: Prof. Dr. João Soares Felício

Pesquisadora e orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Contente Braga

Discentes: Danilo Evangelista Costa / Fernando Moraes da Costa Chagas

Data: __/__/__

Horário:__:__

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____

Nº _____

Matrícula na Instituição: _____

Atualização do contato: _____

1 HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

2 SOBRE MEDICAÇÕES:**2.1 Medicamentos não insulínicos em uso:**

2.3 Medicamentos insulínicos para tratamento do Diabetes:

Iniciais do (a) Paciente: _____

2.4 Houve medicação(s) concomitantes(s) adicional (ais): Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, especifique:

3 SOBRE EVENTO ADVERSO

3.1 O (a) paciente relatou algum evento adverso? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, especifique:

3.2 O (a) paciente relatou algum evento de hipoglicemia confirmado pelo glicosímetro (glicemia $\leq$ 70 mg/dL)? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, especifique:

3.3 Algum destes episódios foi de hipoglicemia grave (glicemia $\leq$ 36 mg/dL e comprometimento do nível de consciência ou necessidade de ajuda para se recuperar? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, especifique:

4 SINAIS VITAIS

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

Braço direito

Braço Esquerdo

PA _____mmHg Hora __:__

PA _____mmHg Hora __:__

Iniciais do (a) Paciente: _____

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

FC: _____bpm

5 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso: _____kg

Estatura: _____cm

IMC _____kg/m²

6 SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO:

6.1 Realizou o perfil de 7 pontos? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, anexar

6.2 Foi realizado perfil glicêmico com Guardian®? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, anexar

6.3 Foi entregue o diário de recordatório alimentar para contagem de carboidrato? Sim ☐ ou Não ☐. Se sim, anexar

7 FOI COLETADO DE LABORATÓRIO:

7.1 Foi coletado o painel pós-tratamento? Sim ☐ ou Não ☐. Caso não, especifique:

7.2 Foi coletado vitamina D para a análise por HPLC? Sim ☐ ou Não ☐. Caso não, providenciar antes da randomização (são válidos os exames dos últimos 3 meses).

8 Sobre o GGMS (Guardian®)

8.1 Foi instalado o Guardian® no (a) paciente?

8.2 Dia e hora da instalação: _____

8.3 Dia e hora da retirada: _____

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

Laboratório Basal	Coleta de biorepósito	Vitamina D	Guardian®

9.1 Todos os laboratórios basais foram devidamente checados, incluindo o valor da vitamina D? Sim ☐ ou Não ☐. Caso não, especifique: _____

10 COMENTÁRIOS ADICIONAIS

11 CONDUTA MÉDICA: PRESCRIÇÃO

12 EXAMES SOLICITADOS À CRITÉRIO CLÍNICO: _____

12 DATA DO RETORNO: __/__/__

(apenas se não tiver realizado todos os procedimentos)

Data, assinatura e carimbo

Iniciais do (a) Paciente: _____

APÊNDICE F – VISITA 4 – FINAL**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO****VISITA 3**

Projeto coordenado por: Prof. Dr. João Soares Felicio

Pesquisadora e orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Contente Braga

Discentes: Danilo Evangelista Costa / Fernando Moraes da Costa Chagas

Data: __/__/__

Horário:__:__

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____

Nº _____

Matrícula na Instituição: _____

Atualização do contato: _____

1 O (A) PACIENTE REALIZOU TODOS OS PROCEDIMENTOS PÓS-TRATAMENTO PREVISTOS NO PROTOCOLO? Sim ☐ ou Não ☐. Caso não, especifique:

2 SOBRE A MEDICAÇÃO DO ESTUDO

2.1 A medicação do estudo foi suspensa? Sim ☐ ou Não ☐.

Iniciais do (a) Paciente: _____

2.2 O(a) paciente necessitou manter a vitamina D? Sim ☐ ou Não ☐, se sim, especificar: _____

3 COMENTÁRIOS E/OU PROCEDIMENTOS ADICIONAIS

Assinatura, carimbo e data

Iniciais do (a) Paciente: _____

ANEXO A – EQUAÇÃO CKD-EPI

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Adaptado para o português de Levey et al. (2009).

$$\text{TFG (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{Cr/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018 [\text{mulher}] \times 1,159 [\text{negro}]$$

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

ANEXO B – APROVAÇÃO DO CEP



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



TERMO DE APROVAÇÃO

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

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

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

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

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

Situação: **Aprovado.**

Belém, 13 de Janeiro de 2012.

Prof. Dr. João Soares Felício
Prof. Dr. João Soares Felício
Mestre em Saúde Pública
Especialista em Serviços Tropicais
Epidemiologia

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

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUJBB/UFGA
Rua dos Mundurucus, 4487 - Guamá CEP: 66.073-000 Belém / Pará - Brasil Fone/Fax: (91)3201 6754/ PABX:
(91)3201 6690 Ramal: 6754 E-mail: cephujbb@yahoo.com.br Blogger: www.cephujbb.blogspot.com.br

ANEXO C – APROVAÇÃO DA EMENDA



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



Carta nº. 003/2015/CEP/HUJBB

Belém, 25 de agosto de 2015.

Protocolo: 005/2012

Assunto: Aprovação de Emenda a Protocolo de Pesquisa.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou a **Emenda Versão 3.0** de 24 de agosto de 2015, referente ao projeto de pesquisa intitulado "**Influência da Suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com diabéticos tipo 1**", sob a responsabilidade dos pesquisadores Ana Carolina Contente Braga de Souza, *Profa. Dra. Elizabeth Sumi Yamada*, *Profa. Karem Miléo Felício* e do *Prof. Dr. João Soares Felício*. Esta Emenda informa que surgiram da pesquisa os seguintes subprojetos "*Variabilidade glicêmica e níveis de vitamina D em pacientes com diabetes mellitus tipo 1*", de autoria de Henrique da Costa Miranda e João Felício Abrahão Neto; e "*Influência da vitamina D na variabilidade pressórica em pacientes diabetes mellitus tipo 1*", de autoria de Amanda Soares Peixoto e Alana Ferreira de Oliveira. Tal emenda solicita a análise e aprovação para tais subprojetos com a inclusão de seus respectivos autores. Por estar de acordo com a Resolução nº 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil, este Colegiado manifesta-se pela **Aprovação da Emenda**.

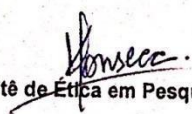
Ressaltamos também que o protocolo fará uso de Biorrepositório, conforme a Resolução do CNS nº 441, de 12 de maio de 2011.

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

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

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

Belém, 25 de agosto de 2015


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

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUJBB/UFGA
Rua dos Mundurucus, 4487 - Guamá CEP. 66.073-000 Belém / Pará - Brasil Fone/Fax: (91)3201 6754/ PABX:
(91)3201 6600 Ramal: 6754 E-mail: cephujbb@yahoo.com.br