

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**DJANES SOUSA CAVALCANTE FILHO
SCARLATT SOUSA REIS**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE VITAMINA D SOBRE A
POLINEUROPATIA PERIFÉRICA EM PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS*
TIPO 1**

**BELÉM – PARÁ
2019**

DJANES SOUSA CAVALCANTE FILHO

SCARLATT SOUSA REIS

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE VITAMINA D SOBRE A
POLINEUROPATIA PERIFÉRICA EM PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS*
TIPO 1**

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

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

Coorientadora: Prof^a Dr^a. Karem Miléo Felício

BELÉM – PARÁ

2019

DJANES SOUSA CAVALCANTE FILHO
SCARLATT SOUSA REIS

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE VITAMINA D SOBRE A
POLINEUROPATIA PERIFÉRICA EM PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS*
TIPO 1**

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

BANCA EXAMINADORA:

ORIENTADOR (A)

NOME/INSTITUIÇÃO

NOME/INSTITUIÇÃO

Aprovado em: __/__/__

Conceito: _____

Dedico aos meus pais, Djanés e Sandra, e ao meu Irmão Israel, por serem meus guias e suporte, que todo e qualquer sucesso que eu logro é fruto do trabalho árduo e intenso que ambos tiveram em me educar e proporcionar tudo de melhor que eu tive.

Djanés Cavalcante

Dedico este trabalho aos meus pais, por todo o seu amor e compreensão.

Scarlett Reis

AGRADECIMENTOS

A Deus, nosso abrigo seguro, foi o seu amor que nos ajudou a avançar nessa jornada.

A nossa orientadora Dra. Ana Carolina Contente Braga de Souza, pelo carinho e dedicação ao transmitir os seus conhecimentos, por ser nossa fonte de inspiração como profissional.

A Dra. Karem Felício e Dr. João Felício, por nos acolher e oferecer diversas oportunidades.

As medicas Lilian, Natércia e Francine, por todo empenho e dedicação na realização desse trabalho.

A Alana, Amanda, Sávio, Bruna, Norberto, Luiza, Ana Regina, Valéria e toda a equipe que contribuiu para esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer em primeiro lugar a Deus. Agradeço a meus irmãos, Jaqueline e Davi, por serem grande fonte de apoio e segurança durante toda minha vida, que nunca deixaram de acreditar no meu sucesso.

Agradeço a todos meus familiares, como minha Avó, Lusia, que foi sempre uma das maiores fontes de inspiração que tive durante toda minha vida. Meu obrigado á meus tios Sebastião, José, e em memoria de meu tio Carlos, que também foram peças fundamentais nessa minha jornada. Á minhas tias Djalene, Djalusia e Djalucia meu eterno carinho por tudo que fizeram por mim.

Meu obrigado aos meus colegas de faculdade Alan, Caio, Daniel, Igor, Hiago e Paulo que foram grandes companheiros nos desafios cotidianos dessa jornada acadêmica e que tornaram a caminhada muito mais amena e agradável.

Ademais agradeço a todos outros professores e amigos que me acompanharam e foram mentores durante todo esse percurso.

Djanes Cavalcante

A Deus, em primeiro lugar, que me conduziu e ajudou a superar todas as dificuldades.

Aos meus pais, Joao Batista Santos Reis e Dinair de Sousa Reis, que em todos os momentos ofereceram seu apoio e amor.

A minha família, em especial, minha avó Ângela, minha tia Francisca e meu primos, Lucas e Hestelany, pelo afeto e carinho que tiveram por mim.

A Valquíria Marques e Mariana Marques, pelo seu suporte, amizade e por estarem sempre torcendo por mim.

Aos meus amigos e colegas de faculdade, agradeço por toda a compreensão e afeição.

Scarlatt Reis

“Ama-se mais o que se conquista com esforço.”

Benjamin Disraeli

RESUMO

A polineuropatia periférica (PNP) é uma das principais causas de morbidade em pacientes com Diabetes *Mellitus* (DM). Estudos sugerem associação entre os níveis séricos de vitamina D (VD) e a presença e a gravidade da neuropatia periférica, contudo são poucos os trabalhos em pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1). Os recursos terapêuticos para esta condição são limitados e a VD aparece como alternativa promissora e de baixo custo no tratamento desta complicação. O objetivo deste projeto foi avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a PNP em pacientes com DM1. Para isso realizamos um estudo prospectivo e intervencionista em 59 pacientes com DM1. Aqueles que tinham níveis de 25 OHD inferiores a 30 ng/mL receberam 10.000 UI/ dia de colecalciferol, e os com níveis superiores a 30 ng/mL utilizaram 4.000 UI/dia. Os pacientes foram avaliados quanto a PNP, antes e após 12 semanas de administração oral de colecalciferol, por meio de duas ferramentas, os escores TSS (avaliação de sintomas) e NDS (avaliação de sinais). Detectamos que na amostra geral de 59 pacientes, 29 (49%) apresentavam pelo menos um dos escores de PNP alterados ($TSS \geq 2$ e/ou $NDS \geq 3$). Não observamos redução significativa nos valores finais dos escores de PNP ao final do tempo de suplementação de colecalciferol (NDS: $3,4 \pm 2,5$ versus $2,9 \pm 3$; $p=0,3$ e TSS: $3,4 \pm 2,4$ versus $2,8 \pm 3$, $p= 0,1$). Contudo, em um subgrupo de pacientes ($n=20$) foi observado melhora na pontuação de pelo menos um dos escores de PNP. Entretanto, não conseguimos determinar os possíveis marcadores envolvidos na melhora da PNP nestes pacientes. Sugerimos que a realização da análise de biomarcadores genéticos pode ser útil para identificar os pacientes que seriam beneficiados com a administração de colecalciferol.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* tipo 1; Polineuropatia periférica; Vitamina D.

ABSTRACT

Peripheral polyneuropathy (PPN) is one of the main causes of morbidity in patients with Diabetes Mellitus (DM). Studies suggest an association between serum vitamin D levels and the presence and severity of peripheral neuropathy, but there are few studies in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). The therapeutic resources for this condition are limited and VD appears as a promising and low-cost alternative in the treatment of this complication. The objective of this project was to evaluate the effects of vitamin D supplementation on PPN in patients with DM1. For this, we performed a prospective and interventional study in 59 patients with DM1. Those with levels of 25 OHD less than 30 ng / mL received 10,000 IU / day of cholecalciferol, and those with levels greater than 30 ng / mL used 4,000 IU / day. Patients were evaluated for PPN, before and after 12 weeks of oral administration of cholecalciferol, using two tools, the TSS (symptom evaluation) and NDS (signal evaluation) scores. We detected that in the general sample of 59 patients, 29 (49%) had at least one of the altered PPN scores (TSS ≥ 2 and / or NDS ≥ 3). We did not observe a significant reduction in the final values of PPN scores at the end of cholecalciferol supplementation time (NDS: 3.4 ± 2.5 versus 2.9 ± 3 , $p = 0.3$ and TSS: $3.4 \pm 2, 4$ versus 2.8 ± 3 , $p = 0.1$). However, in a subgroup of patients ($n = 20$), improvement in the score of at least one of the PPN scores was observed. Though, we have not been able to determine the possible markers involved in PPN improvement in these patients. We suggest that performing the analysis of genetic biomarkers may be useful to identify patients who would benefit from the administration of cholecalciferol.

Keywords: Diabetes *Mellitus* type 1; Peripheral polyneuropathy; Vitamin D.

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)2D3.....	1,25 dihidroxivitamina D3
25(OH)D.....	25 hidroxivitamina D
ADA	Associação Americana de Diabetes (do inglês <i>American Diabetes Association</i>)
CEP.....	Comitê de Ética em Pesquisa
CT.....	Colesterol Total
C/Q.....	Relação cintura quadril
DAC.....	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1
DM2.....	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DRD.....	Doença renal do diabetes
DVC.....	Doença cardiovascular
DVP	Doença vascular periférica
FC	Frequência cardíaca
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c.....	Hemoglobina glicada
HDL.....	<i>High density lipoproteins</i>
HF.....	Frequência alta (do inglês <i>high frequency</i>)
HPLC.....	Cromatografia líquida de alta performance (do inglês <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
Hz	<i>Hertz</i>
IMC.....	Índice de Massa Corpórea
IRs.....	Receptor de insulina (Do inglês <i>insulin receptors</i>)
ITB.....	Índice tornozelo braquial
LDL.....	<i>Low density lipoproteins</i>
MAPA.....	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
NAC.....	Neuropatia autonômica cardiovascular
NAD	Neuropatia autonômica diabética

ND.....Neuropatia diabética
NDP.....Neuropatia diabética periférica
NDS.....Escore de disfunção neuropático (do inglês *Neuropathy Disability Score*)
NPH *Neutral Protamine Hagedorn*
PA..... Pressão arterial
PAD.....Pressão arterial diastólica
PAS.....Pressão arterial sistólica
PCR..... Proteína C reativa
PNP.....Polineuropatia periférica
PTH.....Paratormônio
RCV Risco cardiovascular
SBD Sociedade Brasileira de Diabetes
SNA Sistema Nervoso Autônomo
TA..... Termo de Assentimento
TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG..... Taxa de filtração glomerular
TOTG.....Teste de tolerância oral a glicose
TSH.....Hormônio estimulante da tireoide (do inglês *Thyroid-stimulating hormone*)
TSS.....Escore total de sintomas (do inglês *Total Symptom. Score*)
UFPA..... Universidade Federal do Pará
UI..... Unidades internacionais
VD Vitamina D
VDR..... receptor da vitamina D (do inglês *vitamin D receptor*)
WHO.....Organização mundial de saúde (do inglês *world organization health*)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2.1. Objetivo Geral:.....	14
2.2. Objetivos específicos:	14
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3.1. Diabetes <i>Mellitus</i>	15
3.2. Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1.....	17
3.3. Neuropatia Diabética.....	19
3.4. Polineuropatia Periférica	22
3.5. Vitamina D.....	25
3.6. Vitamina D e Diabetes Mellitus tipo 1	27
3.7. Vitamina D e Polineuropatia Periférica.....	29
4. MÉTODO.....	31
4.1. Tipo de estudo	31
4.2. Desenho do estudo	31
4.3. Ambiente da Pesquisa	31
4.4. População e amostra.....	31
4.5. Critérios de inclusão.....	31
4.6. Critérios de exclusão	32
4.7. Coleta de dados	32
4.7.1. Visita-1(Triagem).....	32
4.7.2. Visita-2.....	34
4.7.3. Visita-3	35
4.7.4. Visita-4 (visita final)	35
4.8. Biorrepositório	35
4.9. Análise e representação de dados.....	36
5. RESULTADOS.....	37
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	57
APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMETO – INFORMAÇÕES PARA CRIANÇAS ALFABETIZADAS	64
APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO INICIAL (TRIAGEM)	71
APÊNDICE D – VISITA 2	76
APÊNDICE E – VISITA 3.....	79
APÊNDICE F – VISITA 4.....	83
APÊNDICE G – FICHA DE DIAGNÓSTICO DE POLINEUROPATIA DIABÉTICA.....	85

APÊNDICE H – CARTA DE ENCAMINHAMENTO DO ORIENTADOR E CO-ORIENTADOR PARA A ANÁLISE FINAL	88
APÊNDICE I – ARTIGO.....	89
ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP	99

1. INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética (ND) é caracterizada pela presença de disfunção dos nervos do sistema nervoso periférico somático e autonômico em indivíduos com Diabetes *Mellitus* (DM), após exclusão de outras causas (SBD, 2018). Está entre as complicações crônicas mais comuns, afetando mais de 50% dos pacientes diabéticos, em especial aqueles com tempo de doença superior a 20 anos, representando importante causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes (CRISTIAN e REMUS, 2018).

A polineuropatia periférica (PNP) representa 75% das formas de ND, e relaciona-se com o aumento da prevalência de amputações em membros inferiores nestes pacientes em decorrência de ulcerações nos pés e dificuldade para manter o balanço, resultando em quedas e traumatismos (CRISTIAN e REMUS, 2018).

Estudos transversais sugerem associação entre os níveis séricos de vitamina D (VD) e a presença e a gravidade das neuropatias periféricas em pacientes com diabetes (ABDELSADEK; EL SAGHIER e RAHEEM, 2018; HANSEN et al., 2016; JUNG et al., 2016; MASER; LENHARD e POHLIG, 2015; ZUBAIR et al., 2013). Shehab et al. (2015) reportaram melhora nos escore de sintomas de neuropatia após suplementação de vitamina D em estudo prospectivo (placebo-controlado) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Adicionalmente, sabemos que apesar das recomendações sobre o diagnóstico da PNP, poucos são os recursos terapêuticos para esta condição atualmente. A vitamina D (VD) aparece como alternativa promissora e de baixo custo no tratamento desta complicação.

Desta forma, é importante que ensaios clínicos longitudinais sejam realizados para que se observe o comportamento da PNP em pacientes diabéticos após a suplementação de VD. Além disso, não existem estudos clínicos prospectivos que avaliem a suplementação de VD na neuropatia diabética em indivíduos com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) (OZUGUZ et al., 2016). O nível ideal de suplementação de vitamina D não está bem estabelecido nesta população e ainda não foi elucidada a hipótese de que a elevação dos níveis de 25OHD para valores constantes e normais por um período prolongado, independente da variabilidade do ensaio, teria um possível efeito terapêutico na PNP.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a polineuropatia periférica (PNP) em pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1.

2.2. Objetivos específicos:

- Analisar os efeitos do colecalciferol sobre os sinais e sintomas de PNP avaliados pelos escores NDS e TSS.
- Determinar os possíveis marcadores de melhora da PNP após suplementação de VD.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Diabetes *Mellitus*

O Diabetes *Mellitus* (DM) corresponde a transtornos metabólicos complexos de etiologia heterogênea. Esses distúrbios são caracterizados por hiperglicemia e alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina (BRASIL, 2013).

Estima-se que a prevalência global de DM seja de 8,5% da população adulta. É, portanto, considerado hoje um importante problema de saúde pública em todos os países. No Brasil há aproximadamente 11,9 milhões de casos e pode atingir até 19,2 milhões de indivíduos em 2035. Esta estimativa reflete a associação de vários fatores como a mudança nutricional, sedentarismo mais frequente, além de um aumento no número de pessoas com excesso de peso ou obesidade (ISER et al., 2015; SBD, 2018; WHO, 2016). O aumento da incidência dessa doença também traz repercussões aos cofres públicos. Pesquisas revelaram que a despesa de um paciente diabético está em torno de 2.108 dólares americanos. No sistema único de saúde a DM entre o ano de 2008 e 2010 foi responsável por mais de 15% dos custos hospitalares do sistema de saúde público (COSTA et al., 2017).

A classificação atual do DM baseia-se na etiologia e não no tipo de tratamento (FRANCO, 2014). A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês *American Diabetes Association*) e no Brasil recomendada inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional (FRANCO, 2014). Há ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância a glicose diminuída. Essas categorias não são consideradas entidades clínicas, mas são referidas como fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCVs) (ADA; SBD, 2016). Os outros tipos específicos de diabetes são aqueles causados por etiologias diversas, tais como defeitos genéticos na função da célula beta, defeitos genéticos na ação insulínica, doenças do pâncreas exócrino e diabetes induzido por drogas ou químicos (ADA, 2017; KAUTZKY-WILLER et al., 1997).

Figura 1 - Classificação do Diabete *mellitus*.

CATEGORIAS
Diabetes tipo 1 (devido à destruição por células autoimunes, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina)
Diabetes tipo 2 (devido a uma perda progressiva de secreção de insulina de células beta no contexto de resistência à insulina)
Diabetes mellitus gestacional (DMG) (diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre de gestação sem diagnóstico prévio de diabetes)
Tipos específicos de diabetes devido a outras causas: <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes monogênicas do diabetes (como diabetes neonatal e diabetes de início da maturidade dos jovens - MODY) • Doenças do pâncreas exócrino (fibrose cística e pancreatite) • Diabetes induzido por fármacos

Fonte: ADA, 2019

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

O diagnóstico é realizado através da constatação de níveis alterados de glicemia. Tais como glicemia capilar casual ≥ 200 mg/dl associada a sintomas como poliúria, polidipsia e perda ponderal, ou glicemia capilar em jejum ≥ 126 mg/dl, ou glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75g de glicose, ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$, avaliada através do método HPLC (*high-performance liquid chromatography*). Todos os exames devem ser confirmados em outra coleta, dispensável em caso de sintomas ou glicemia ≥ 200 mg/dl (SBD, 2016). O teste oral de tolerância a glicose (TOTG) deve ser realizado com os cuidados preconizados pela OMS, com coleta laboratorial para diferenciação de glicemia de jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose. Tais critérios possuem nível A de evidência (ADA, 2017).

Segundo Cobas e Gomes (2010), as complicações crônicas do DM são responsáveis pela maior parte da morbimortalidade relacionada à doença. As mais conhecidas são as complicações micro e macrovasculares. Nesse sentido as primeiras englobam a retinopatia, a

doença renal do diabetes e a neuropatia. Dentre as macrovasculares, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica (DAP) e a doença vascular cerebral (BRASIL, 2013; SBD, 2016). O desenvolvimento dessas condições está associado ao controle do diabetes. Entretanto, mesmo em pacientes sem hiperglicemia essas complicações são encontradas. Nesse sentido, as complicações do diabetes podem estar relacionadas, a outros fatores além do excesso de glicose, como deficiência de insulina e de componentes nutricionais (SBD, 2018).

3.2. Diabetes *Mellitus* tipo 1

O DM1 é uma doença crônica autoimune que ocorre devido a destruição das células beta pancreáticas que leva a deficiência total da produção de insulina (SBD, 2018). Pode acometer diferentes faixas etárias, mas é comumente diagnosticada em crianças, adolescentes e adultos jovens (COBAS e GOMES, 2010).

O número de casos de DM1 tem crescido nos últimos anos, sobretudo na população pediátrica. Esta condição acomete quase 1% da população em geral e 0,3% das pessoas com idade inferior a 21 anos (VILAR et al., 2016). Existe relatos de uma taxa de incidência que varia de 0,1 / 100.000 / ano na China a 57,6 / 100.000 / ano na Finlândia (ISLAM; SRINIVASAN e CRAIG, 2014). Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2018), o Brasil está entre os cinco primeiros países no índice de prevalência global da doença, com mais de 30 mil casos estimados. Apesar dessas estimativas o DM1 é responsável por cerca de 5-10 % dos casos de entre os tipos de diabetes.

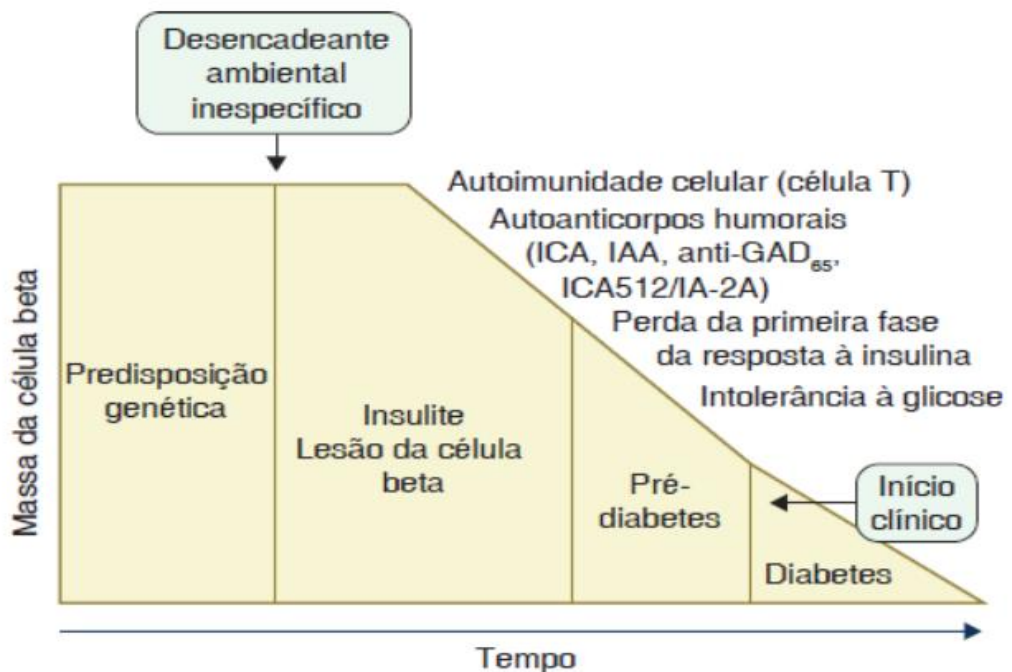
O DM1 é classificado em autoimune ou tipo 1A (forma mais comum) e idiopático ou de tipo 1B (SBD, 2016). O tipo autoimune caracteriza-se pela destruição progressiva e insidiosa das células β produtoras de insulina das ilhotas pancreáticas, usualmente levando à deficiência absoluta de insulina (COBAS e GOMES, 2010; KATSAROU et al., 2017). Acredita-se que o processo de destruição das células beta pancreáticas seja desencadeado por fatores ambientais, em especial infecções e aspectos nutricionais, em pessoas com uma genética susceptível (MAAHS et al., 2010). Esse fator genético é, na maioria dos casos, dado pelo sistema HLA (antígeno leucocitário humano). Nesses sistemas ocorre o polimorfismo dos genes HLA-DQ α , HLA-DQ β , HLA-DR, pré pró-insulina e o gene PTPN22, sendo que 95% dos pacientes

possuem os antígenos DR3 e/ou DR4 (SABERZADEH-ARDESTANI et al., 2018; SESTERHEIM; SAITOVITCH e STAUB, 2007).

Em relação aos marcadores de autoimunidade destacam-se os autoanticorpos anti-insulina (IAA), anti-ilhotas (ICA), anti-tirosina-fosfatases (IA-2 e IA-2b), antiácido glutâmico descarboxilase (GAD 65) e anti-transportador de zinco (Znt8A) (SBD, 2016 ADA, 2017). Destes o principal auto antígeno envolvido na patogenia do DM1 é a ácido glutâmico descarboxilase que possui duas formas reconhecidamente expressas nos tecidos humanos: GAD65 e GAD67. Sendo a forma mais comum, o GAD65, detectados em cerca de 50 a 80% dos pacientes diabéticos na fase inicial (SESTERHEIM; SAITOVITCH e STAUB, 2007). Estes anticorpos geralmente precedem a hiperglicemia e chegam a persistir por até 10 anos ou mais após o diagnóstico e quanto maior em número e mais elevados forem seus títulos, maior a chance de o indivíduo desenvolver a doença (DIB, 2016; EISENBARTH, 2007).

Pode -se dividir em quatro fases o desenvolvimento do DM1: a fase pré-clínica, clínica, remissão transitória (período de “lua de mel”) e diabetes associado a complicações. A hiperglicemia apenas se manifesta quando 90 % das ilhotas pancreáticas são destruídas (DIB, 2016; EISENBARTH, 2007; SBD, 2016)

Figura 2 - Patogênese do Diabetes *mellitus* tipo 1.



Fonte: VILAR et al., 2016

Em relação ao tratamento nos indivíduos diabéticos tipo 1, o objetivo é manter a glicemia e a HbA1c o mais próximo possível da normalidade, por meio de aplicações diárias de insulina. Tal medida tem intuito de controlar os sintomas e prevenir as complicações agudas – cetoacidose diabética – e crônicas – retinopatia, DRD e neuropatia diabética, além da doença cardiovascular. Quanto mais intensivo o tratamento, maior a possibilidade de retardar o aparecimento e a progressão dessas complicações (HART et al., 2007; NIEUWESTEEG et al., 2017). Dessa forma é importante a busca de formas de terapia complementares como a orientação alimentar, atividade física e o monitoramento glicêmico (ADA, 2017; SBD, 2018; SWITZER et al., 2012).

Em meio as complicações crônicas do DM1 a ND é uma das mais significativas. Essa condição se manifesta na maioria dos casos em sua forma subclínica, sobretudo na população de menor faixa etária, nas quais podem ser encontrados já no momento do diagnóstico anormalidades na condução nervosa (AMER; KAMAL e SIAM, 2019). Um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de neuropatia é um controle glicêmico ruim. Nesse sentido uma das estratégias para evitar a ND seria o controle glicêmico rígido e o rastreio precoce dessa condição (GHAEMI et al., 2018).

3.3. Neuropatia Diabética

A Neuropatia diabética (ND) é um conjunto de desordens com manifestações clínicas diversas que acomete o sistema nervoso periférico e autonômico. Esse distúrbio pode ser verificado clinicamente ou por meio de métodos laboratoriais, a partir da exclusão de outras causas de neuropatia (ADA, 2017; BRASIL, 2013).

Tal complicação afeta uma parcela significativa de pacientes tanto no DM1 quanto no DM2. Estudos revelam que a ND está presente em aproximadamente 200 milhões de diabéticos no mundo. Enquanto que a incidência desta condição está em torno de 45% no diabetes mellitus tipo 2 e varia de 54% a 59% para pacientes com DM1 (FELDMAN et al., 2017; FERREIRA; SILVA e DE OLIVEIRA, 2005; RUSSELL e ZILLIOX, 2014).

As manifestações clínicas são variadas e dependem da localização das fibras nervosas - sensoriais, motoras e/ou autonômicas. Os principais sintomas de comprometimento somático são de dormência ou queimação em membros inferiores, formigamento, pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés, desconforto ou dor ao toque de lençóis e cobertores e queixas de diminuição ou perda de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa (BRASIL, 2013).

Dentre os tipos de ND, a mais comum é a polineuropatia sensório-motora simétrica, também chamada de polineuropatia diabética periférica. Segue-se então a neuropatia autonômica, que pode ser cardiovascular, respiratória, digestiva e geniturinária. Além de outras apresentações como mononeuropatia focal, neuropatia multifocal radicular, neuropatia multifocal multiplexos, plexopatia ou amiotrofia são menos frequentes (PEREZ-MATOS; MORALES-ALVAREZ e MENDIVIL, 2017; SBD, 2016).

Figura 3 - Neuropatias associadas com Diabetes *mellitus*.

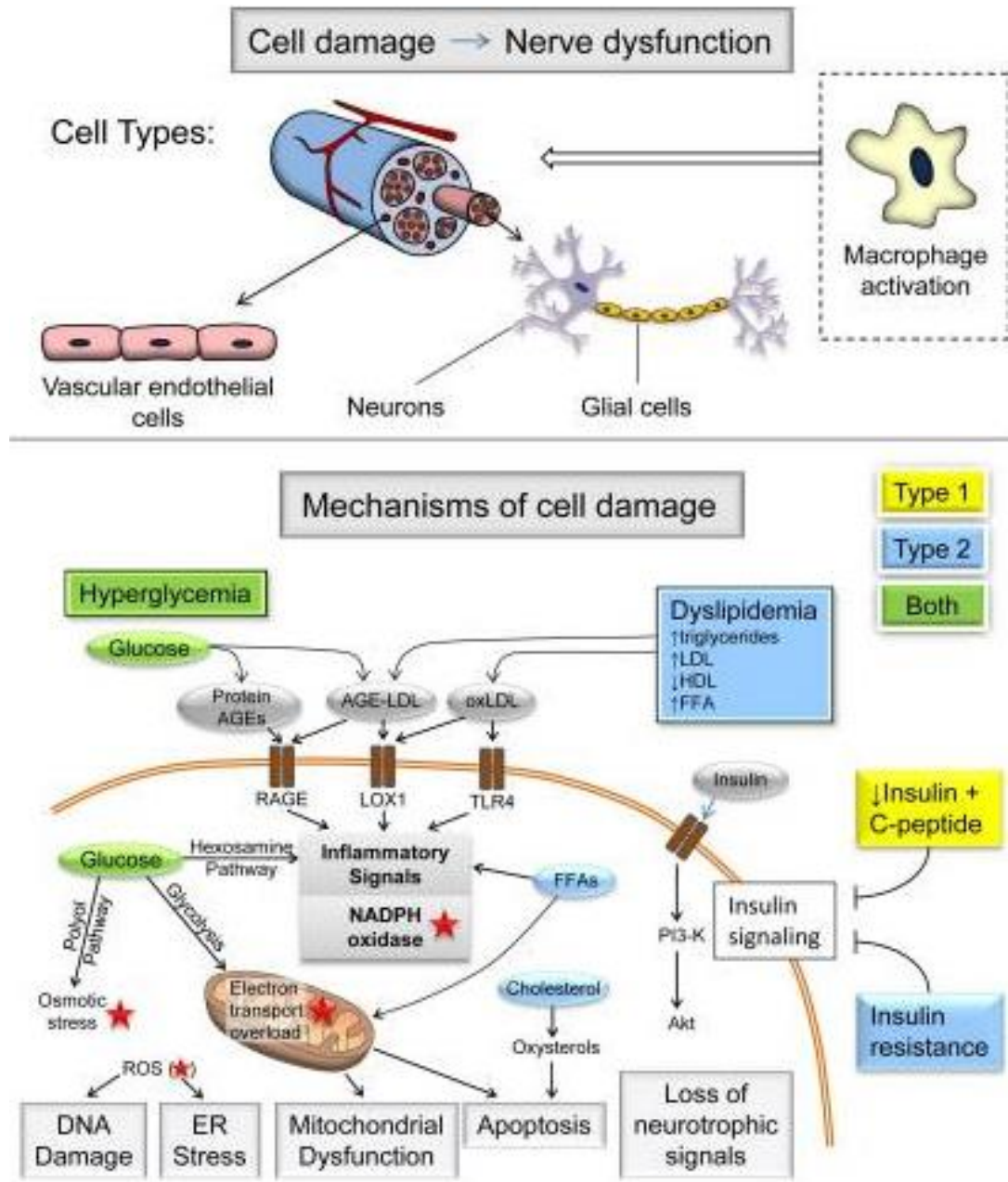
NEUROPATIAS
Polineuropatia sensori-motora simétrica distal
Neuropatia de fibras pequenas
Polineuropatia sensorial distal aguda severa
Neuropatia autonômica
Neuropatia induzida por drogas
Poliradiculopatia
Radiculoplexopatia diabética
Mononeuropatias
Neuropatias cranianas

Fonte: RUSSELL e ZILLIOX, 2014.

Em relação aos mecanismos envolvidos na patogênese da ND, existem diversas vias implicadas no desenvolvimento dessa complicação. Destacam -se as vias metabólicas, vasculares, inflamatórias e neurodegenerativas (NASCIMENTO; PUPE e CAVALCANTI, 2016). Apesar dessa diversidade a persistência de níveis elevados de glicose permanece como fator primário mais importante na gênese dessa condição. Nesse sentido a hiperglicemia crônica leva ao aumento do fluxo na via das pólíios e o acúmulo de seus produtos, levando a alterações no funcionamento da célula nervosa, através de mecanismos pouco esclarecidos (BOULTON e PEDROSA, 2016). Existem ainda outras formas de danos as células nervosas como o estresse

causado pelas espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial, apoptose e perda da sinalização neurotrófica. Essas lesões de forma geral ocorrem em neurônios, células gliais e células endoteliais vasculares e podem desencadear a ativação de macrófagos, levando a disfunção nervosa e neuropatia (FIGURA 4) (CALLAGHAN et al., 2012).

Figura 4 - Mecanismos patogênicos da ND.



Fonte: CALLAGHAN et al., 2012.

O diagnóstico da ND é na maioria dos casos de exclusão. Este procedimento fundamenta-se na avaliação clínica, realização de testes neurológicos, pesquisa de reflexos tendinosos, medidas de pressão arterial e frequência cardíaca. Enquanto que a avaliação da sensibilidade deve compreender as modalidades dolorosa, tátil, térmica e vibratória (SBD, 2016). Pode-se detectar distúrbio neurológico precocemente na evolução de DM2, muitas vezes desde o momento do diagnóstico, já nos pacientes com DM1 normalmente essa condição surge em cinco ou mais anos após o diagnóstico, devendo-se realizar sua avaliação em tal período e depois anualmente (ADA, 2019).

Existem ainda alguns fatores relacionados a um risco superior de desenvolvimento da ND. Dentre os quais destacam-se o tempo de diabetes, controle glicêmico inadequado, idade, albuminúria, consumo de bebida alcoólica e tabagismo. Tendo em vista estes fatores de risco é recomendado que o manejo da ND aborde também mudanças no estilo de vida, como alterações dietéticas, cessação do tabagismo e exercício físico (FORBES e COOPER, 2013). No tocante ao tratamento dessa complicação o foco terapêutico ainda está no uso de sintomáticos. Nesse sentido no manejo da dor neuropática, as terapias de primeira linha incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina e anticonvulsivantes. Apesar disso o controle glicêmico ainda é a medida mais significativa na prevenção e tratamento dessa condição, assim como permanece a necessidade da busca por outras alternativas terapêuticas (BRASIL; DELI et al., 2013; RUSSELL, e ZILLIOX, 2014).

3.4. Polineuropatia Periférica

A neuropatia diabética periférica (NDP) pode ser definida como a presença de sinais ou sintomas de disfunção dos nervos periféricos em indivíduos diabéticos, quando eliminadas outras possíveis etiologias para esta condição (BOULTON; GRIES e JERVELL, 1998).

A NDP é uma entidade complexa altamente prevalente. Estima-se que essa complicação esteja presente em 50% dos pacientes diabéticos e que momento do diagnóstico, aproximadamente 20% dos indivíduos já apresentem esta condição (NASCIMENTO; PUPE E CAVALCANTI, 2016; VAS; SHARMA e RAYMAN, 2015). Esta entidade possui como causa mais comum a DM2. Contudo pelo menos metade dos pacientes com DM1 possuem algum grau de neuropatia periférica (FELDMAN et al., 2017; IDF, 2014).

Segundo Nascimento e col. (2016), a NDP apresenta-se como sintomática em menos da metade dos pacientes, permanecendo como subclínica na grande maioria dos casos.

De acordo com Yoo et al. (2015), as manifestações clínicas da neuropatia periférica são decorrentes do comprometimento das sensibilidades tátil, térmica, dolorosa e vibratória. A dor é um sintoma importante e pode ser referida em até 25% dos pacientes (RUSSELL e ZILLIOX, 2014). Todavia, em estudo de coorte realizado na Inglaterra que avaliou a neuropatia através dos scores NSS (do inglês *neuropathy symptom score*) e NDS (do inglês *neuropathy disability score*), a presença de dor foi observada em 60% dos pacientes com neuropatia grave (ABBOTT, et al., 2011).

Em relação aos fatores de risco da NDP, a hiperglicemia visivelmente apresenta um papel importante no desenvolvimento dessa complicação (WITZEL et al., 2015). Adicionalmente, outros fatores como: genética, idade, álcool, tabagismo, obesidade e outros componentes da síndrome metabólica, também estão associados à lesão no sistema nervoso periférico (GRISOLD; CALLAGHAN e FELDMAN, 2017). Esses fatores levam ao dano progressivo das fibras nervosas - finas e grossas. As fibras finas são responsáveis pela condução da dor, controle do fluxo sanguíneo periférico, temperatura e função motora. Enquanto que as fibras grossas controlam propriocepção, posição segmentar, proteção plantar, equilíbrio e mobilidade articular (BOULTON e PEDROSA, 2016).

A forma clínica mais comum da NDP é a polineuropatia simétrica distal ou polineuropatia periférica (PNP) (CRISTIAN e REMUS, 2018). Os pacientes com PNP tipicamente apresentam dormência, formigamento e dor. Essas manifestações têm início a partir das extremidades e esse padrão é conhecido como distribuição em “luva-e-botas”. Os sintomas são simétricos com predomínio de manifestações sensoriais em detrimento das motoras (CALLAGHAN; PRICE e FELDMAN et al., 2015). A medida que a doença progride, déficits motores, fraqueza muscular e deformidades nos pés podem se desenvolver, afetando a marcha do indivíduo e levando a um maior risco de queda, ulcerações e amputações no membros inferiores em comparação com indivíduos saudáveis (FORBES e COOPER, 2013; LEWEIS et al., 2017; TESFAYE et al., 2010; WITZEL et al., 2015).

O exame clínico é essencial para a identificação dessa complicação e tem como objetivo identificar a perda da sensibilidade protetora (PSP). Essa avaliação é realizada através da pesquisa das sensibilidades tátil, vibratória, dolorosa e dos reflexos aquileus. Dessa forma é recomendada a execução de pelo menos dois testes, com no mínimo três repetições, sendo intercalada com uma aplicação falsa, um ou dois testes alterados sugerem PSP (BRASIL; PASNOOR et al., 2013). Adicionalmente, para a realização desse exame clínico, alguns

instrumentos podem ser utilizados, como o diapasão 128 Hz que avalia a sensibilidade vibratória, os reflexos são investigados com martelo neurológico e para a sensibilidade dolorosa, o uso de palito descartável ou pino é recomendado, não devem ser usadas agulhas, o monofilamento 10 g é recomendado para o rastreamento e risco neuropático de ulceração, assim como o bioestesiômetro e o neuroestesiômetro que identificam o limiar da sensibilidade vibratória (BOULTON e PEDROSA, 2016).

Outra importante ferramenta no diagnóstico da PNP é a utilização de escores. Dentre estes, destacam -se: MNSI (do inglês *Michigan Neuropathy Score Instrument*); TCSS (do inglês *Toronto Clinical Scoring System*; NSC (do inglês *Neuropathy Symptom and Change*); NIS-LL (do inglês *Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs*); TSS (do inglês *Total Symptoms Score*) e NDS (BOULTON e PEDROSA, 2016; DYCK, et al., 1991; VAS; SHARMA e RAYMAN, 2015). Esta última escala é também chamada de Escore de Comprometimento Neuropático (ECN) e possibilita a avaliação de força muscular, sensibilidade e reflexos tendinosos de forma sistematizada. Tal instrumento, apresenta uma melhor sensibilidade quando utilizado em combinação com o NSS (DOS SANTOS et al., 2015; MOREIRA et al., 2005).

Segundo Moreira e colaboradores (2005), no ECN as modalidades sensitivas devem ser pontuadas com (0) se presente, (1) se reduzido/ausente. Enquanto que os reflexos como (0) se normal, se presente com esforço (1) ou (2) se ausente, para cada lado. A partir disso as pontuações de 3 a 5 são consideradas como evidência de sinais neuropáticos leves; 6 a 8 como moderado, e um escore de 9 a 10, como sinais neuropáticos graves.

Quanto a terapêutica, o bom controle metabólico é importante a fim de prevenir e retardar a progressão da PNP. A Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) aprova três medicações (pregabalina, duloxetina e Tapentadol) para o tratamento da dor (ADA, 2019). Antidepressivos tricíclicos também podem ser utilizados com esta finalidade (TESFAYE et al., 2010). Apesar disso, sabe-se que as opções terapêuticas são ainda muito limitadas e podem resultar em efeito colaterais significativos, e é neste contexto que surgem estudos sugerindo que a suplementação de vitamina D pode resultar na melhora da neuropatia dolorosa (ABDELSADEK; EL SAGHIER e RAHEEM, 2018; SODERSTROM et al. 2012). Alam et al. (2017), em estudo prospectivo, demonstrou melhora da qualidade de vida de pacientes com neuropatia diabética dolorosa, que receberam suplementação com uma dose alta com vitamina D3.

3.5. Vitamina D

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) interligadas através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas que acontecem em células de diferentes tecidos (DE CASTRO, 2011).

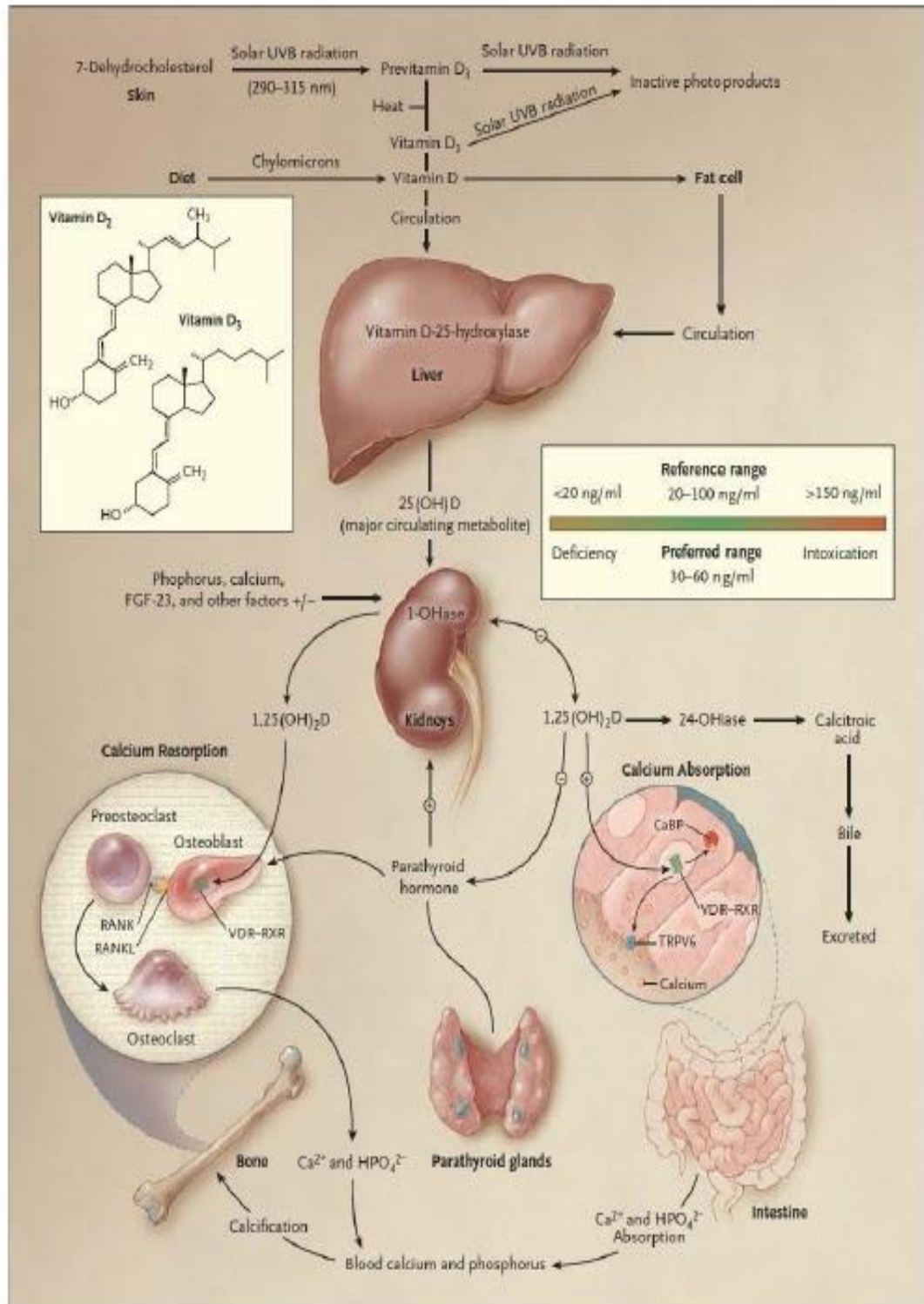
O reconhecimento da importância da vitamina D na homeostase sistêmica despertou um grande interesse na comunidade científica, evidenciado pelo expressivo número de estudos nessas últimas décadas sobre aspectos moleculares da fisiologia da vitamina D e o impacto dos distúrbios do sistema hormonal vitamina D na saúde global dos indivíduos (MARQUES et al., 2010).

Na literatura há diversas publicações que têm se dedicado a descrever a relação da VD em diversos processos metabólicos. A participação desta vitamina já se demonstrada em inúmeras etapas da atividade celular, como: diferenciação e proliferação, secreção de hormônios (por exemplo: insulina), ação no sistema imune e em diversas doenças crônicas não transmissíveis (SCHUCH; GARCIA e MARTINI, 2009).

O metabolismo da VD inicia-se na pele pela atuação dos raios solares, os quais têm a capacidade de sintetizar a pré-vitamina D3 a partir de um éster de colesterol. Para se tornar um hormônio ativo este precursor deve passar por duas hidroxilações, sendo a primeira em seu carbono 25 no fígado (pela ação da enzima CYP27A1) e a segunda no carbono 1 nos rins (enzima CYP27B1). O metabólito com ação biológica 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25(OH)₂D₃) é também conhecido como calcitriol (SCHUCH, GARCIA e MARTINI, 2009).

Reconhece-se, atualmente, a existência da hidroxilação extrarrenal da vitamina D, originando a vitamina que agiria de maneira autócrina e parácrina, com funções de inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imunológica. A regulação da atividade da 1- α -hidroxilase renal é dependente da ingestão de cálcio e fosfato, dos níveis circulantes dos metabólitos da 1,25(OH)₂ D₃ e do paratormônio (PTH). Por outro lado, a regulação da hidroxilase extrarrenal é determinada por fatores locais, como a produção de citocinas e fatores de crescimento, e pelos níveis de 25OHD, tornando essa via mais sensível à deficiência de vitamina D (MARQUES et al., 2010).

Figura 5 - Metabolismo da vitamina D



Fonte: HOLICK, 2007.

Embora a forma ativa da vitamina D seja a 1,25OH₂ D₃, esta não deve ser utilizada para avaliar sua concentração sérica, uma vez que sua meia-vida é de apenas 4 h e sua concentração

é 1.000 vezes menor do que a de 25OHD. Além disso, no caso de deficiência de vitamina D, existe um aumento compensatório na secreção do PTH, o que estimula o rim a produzir mais a 1,25OH₂ D₃. Desse modo, quando ocorre deficiência de vitamina D e queda dos níveis de 25OHD, as concentrações de 1,25OH₂ D₃ se mantêm dentro dos níveis normais e, em alguns casos, até mesmo mais elevadas (MARQUES et al., 2010).

O calcitriol atua classicamente na homeostasia do cálcio e fósforo no organismo humano, aumentando a absorção intestinal destes elementos, promovendo a mineralização óssea e inibindo a secreção do paratormônio (PTH). No entanto, sabe-se que as células de diversos tecidos humanos, como cérebro, ilhotas pancreáticas, osso, musculatura esquelética, rim, intestino, pele, paratireóide, hipófise, mama, linfócitos e monócitos exibem os VDRs em sua superfície nuclear, e que estes estão relacionados à modulação de 200 a 2000 genes, incluindo ação reguladora da resposta imune e apoptose. Tem-se demonstrado que a VD desempenha também um papel em situações clínicas como câncer, doenças autoimunes, infecciosas e cardiovasculares (HOSSEIN-NEZHAD e HOLICK, 2013).

3.6. Vitamina D e Diabetes *Mellitus* tipo 1

A vitamina D em quantidade apropriada é importante para o funcionamento adequado do corpo humano. Este composto possui impacto significativo nas células endoteliais, cardíacas, musculares esqueléticas e do sistema imunológico. A hipovitaminose D é um potencial fator de risco na patogênese de várias condições, incluindo doenças autoimunes como diabetes mellitus tipo 1 (MÄKINEN et al., 2016).

A associação entre vitamina D e DM1 tem sido alvo de várias pesquisas. Alguns desses estudos, indicam um aumento na incidência de baixas concentrações circulantes de 25-hidroxivitamina D em ambos adultos e crianças diabéticas (MÄKINEN et al.; SAVASTIO et al., 2016). Em um estudo composto por 100 adolescentes na Polônia a hipovitaminose D foi verificada em 82% dos pacientes com DM1 e em 67% dos controles não diabéticos (WIERZBICKA et al., 2016). Outro estudo de coorte no qual foram avaliados 115 indivíduos jovens com DM1, juntamente com 55 indivíduos controles, foi verificado níveis adequados de vitamina D em somente 47 % dos pacientes diabéticos, enquanto que no grupo controle 62% possuíam níveis suficientes dessa vitamina (THRAILKILL et al., 2011). Um estudo em população pediátrica não diabética mostrou que baixos níveis de 25OHD foram associados a

uma elevação da resistência à insulina em pacientes com risco para diabetes (NWOSU e MARANDA, 2014).

Os mecanismos pelos quais os níveis vitamina D influenciam o desenvolvimento de DM1 ainda não foram totalmente elucidados. Estudos *in vitro* evidenciam que as ilhotas pancreáticas, expressam receptores de vitamina D e 1-alfa-hidroxilase, enzima que modifica a expressão gênica em ilhotas pancreáticas, particularmente dos genes relacionados a grupos funcionais envolvidos em respostas imunes, morte celular e função das células β pancreáticas. Adicionalmente, 1-alfa-hidroxilase também protege as células beta de apoptose induzida por citocinas localmente ativas e atua na secreção deficiente de insulina (WIERZBICKA et al., 2016; GREGORIOU et al., 2017).

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

No Brasil, a tese de doutorado de Mory (2008) não mostrou diferenças nas frequências do polimorfismo FokI entre os indivíduos com DM1 e grupo controle, contudo nos indivíduos com DM1 e homozigose ou heterozigose para esse polimorfismo houve tendência à menor função residual da célula beta pancreática e, na presença do polimorfismo BsmI observou-se maior idade ao diagnóstico do DM1. Essas associações devem contribuir para a heterogeneidade dos resultados encontrados nos estudos que avaliam as relações entre a vitamina D e este tipo de diabetes.

Em relação a cadeia de ativação da VD, esta é facilitada pela enzima 1-alfa-hidroxilase, codificada pelo gene da CYP27B. Polimorfismos nesse gene foram descritos como estando associados à aumento no risco de desenvolvimento de DM1. Acredita-se que esse polimorfismo poderia potencialmente levar à redução da expressão da 1-alfa-hidroxilase, diminuição na produção da 1,25(OH)₂D₃ e, em última análise, ao aumento no risco de desenvolver o DM1 (BAILEY et al., 2007; LOPEZ et al., 2004).

Adicionalmente, há evidências de que o calcitriol atue como um supressor da proliferação de linfócitos B e T, em mecanismos que são importantes para impedir reações

autoimunes (BIKLE, 2009). Segundo Rak e Bronkowska (2018) o calcitriol induz a tolerância imunológica e a inatividade de células T, prejudicando a atividade de células B e a produção de anticorpos, reduzindo a resposta inflamatória. Níveis suficientes de VD seriam, portanto, fundamentais para impedir o desenvolvimento dessas reações. Em consonância com esta hipótese, estudos observacionais mostraram um aumento na prevalência de DM1 em latitudes nórdicas onde a exposição solar é reduzida, predizendo baixos níveis de 25OHD e de seus metabólitos (KRIEGEL; MANSON e COSTENBADER, 2012).

A suplementação da vitamina D pode vir a ter um papel importante na terapêutica de pacientes diabéticos. Em um estudo de coorte na Finlândia, crianças expostas a suplementação diária de vitamina D3 apresentaram menor risco de desenvolver DM 1 em relação as que não utilizaram a vitamina (WIERZBICKA et al, 2016). Outra pesquisa de 12 semanas envolvendo crianças e jovens com DM1, mostrou melhora no nível de HbA1c após a realização suplementação de vitamina D e cálcio nesses pacientes (NWOSU e MARANDA, 2014). De acordo com Gregoriou et al. (2017), a suplementação de vitamina D tem um efeito positivo a curto prazo em pacientes com DM1 recém-diagnosticados.

Portanto, traz-se a luz a possibilidade da utilização de vitamina D na terapêutica da DM, em busca de melhora no controle glicêmico, sensibilidade à insulina, bem como uma melhora na saúde desses pacientes (SAVASTIO et al., 2016).

3.7. Vitamina D e Polineuropatia Periférica

O papel da VD na neuropatia diabética tem sido alvo de alguns estudos. Dentre estes, um importante levantamento epidemiológico americano realizado entre 2001 e 2004 demonstrou uma associação entre a hipovitaminose D e a ocorrência de sintomas neuropáticos periféricos nestes pacientes. Outros autores, em estudos transversais têm observado correlação entre diversos parâmetros da neuropatia cardiovascular, especialmente os relacionados à modulação parassimpática e a 25OHD (HANSEN et al., 2016; SHILLO et al., 2019). É importante ressaltar que esta correlação nem sempre se dá de forma linear, apresentando-se também como curva em U invertido em alguns estudos, ou seja, com as maiores alterações dos testes de neuropatia autonômica cardiovascular relacionadas com níveis muito baixos ou muito aumentados de VD (JUNG et al., 2015; MASER et al., 2014).

As bases moleculares para esta associação parecem estar no reconhecimento que a neuropatia diabética é multifatorial. A via inflamatória exerce papel de grande importância no

dano aos nervos periféricos e autonômicos. Adicionalmente, observou-se que a deficiência de VD associa-se a um aumento de marcadores inflamatórios em pacientes diabéticos (incluindo proteína C reativa e expressão de receptores 2 e 4 toll-like e fator nuclear κ B) (AZAR, 2013). Além disso, já se demonstrou experimentalmente que baixos níveis de VD estão relacionados à redução de neurotrofina, e que após a suplementação da vitamina houve aumento deste fator de crescimento. (RIAZ et al., 1999). Níveis reduzidos deste último estão relacionados a maior vulnerabilidade do feixe nervoso (PALOMER, 2008).

Adicionalmente, foi descrito que a dor neuropática poderia ser aliviada por meio da suplementação de vitamina D, o que reduziria o uso de medicações para dor como antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e opioides, que frequentemente promovem muitos efeitos colaterais (ABDELSADEK; SAGHIER e RAHEEM., 2018; SODERSTROM et al., 2008).

Entretanto, existem poucos estudos clínicos que evidenciem o nível ideal de suplementação de vitamina D para melhora da ND. Ainda não foi elucidada a hipótese de que a elevação dos níveis de vitamina D para valores constantes e normais por um período prolongado, independente da variabilidade do ensaio, teria um possível efeito terapêutico na ND.

4. MÉTODO

4.1. Tipo de estudo

Ensaio clínico

4.2. Desenho do estudo

Foi realizado ensaio clínico prospectivo, com duração de 12 semanas, avaliando a PNP de pacientes tratados com suplementação de altas doses de colecalciferol, de acordo com valor sérico da 25OHD basal. Receberam 10.000UI/dia aqueles que apresentaram nível de 25OHD abaixo de 30ng/mL e 4.000UI/dia aqueles com dosagem entre 30 e 60ng/mL.

4.3. Ambiente da Pesquisa

Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB).

4.4. População e amostra

Foram recrutados 59 pacientes portadores de DM1, do serviço ambulatorial de Endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) – UFPA.

4.5. Critérios de inclusão

1. Pacientes com diagnóstico de DM1 com idade entre 12 a 50 anos, em acompanhamento regular com endocrinologista.
2. Tratamento com insulinas (basal e/ ou ultra- rápida) em dose estável, com uma variação de até 10%.
3. Puderam ser incluídos pacientes em uso de metformina desde que em dose estável há pelo menos 3 meses da visita 1

4. Capacidade e disposição para comparecer as consultas marcadas, e se submeter aos procedimentos cabíveis
5. Capacidade e disposição para fazer uso da vitamina D nas doses previstas pelo estudo
6. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento (para menores de 18 anos).

4.6. Critérios de exclusão

1. História prévia e concomitante de doenças do metabolismo ósseo.
2. História prévia e concomitante de doença hepática.
3. Níveis anormais de creatinina.
4. Em uso de vitamina D ou cálcio.
5. Mulheres gestantes.

4.7. Coleta de dados

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

A coleta dos dados da pesquisa foi realizada no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2019, durante 4 visitas agendadas. 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 permaneceu arquivada com o pesquisador do estudo. Após a avaliação dos critérios de elegibilidade, 59 indivíduos atenderam todos os critérios de inclusão e não apresentam nenhum critério de exclusão para os quais foram iniciados os procedimentos do estudo. Todos os pacientes possuíam o diagnóstico clínico e laboratorial bem estabelecido de DM1, isto é, auto anticorpos relacionados ao diabetes, e/ ou história pregressa de cetoacidose, início de insulina ao diagnóstico da doença e a necessidade contínua dessa medicação.

4.7.1. Visita-1(Triagem)

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

Foi realizado o exame físico completo de todos os sistemas, além da avaliação do peso e altura para cálculo do índice de massa corpórea (IMC). O peso corporal e a estatura foram medidos por meio de uma balança mecânica com estadiômetro acoplado¹. O peso corporal com uma precisão de 0,1 quilogramas, e a estatura com precisão de 0,5 centímetros. A partir desses valores foi calculado o IMC por meio da divisão do peso corporal (kg) pela estatura ao quadrado (m²). Foram considerados magros os indivíduos que apresentarem $IMC \leq 19,9$ kg/m², normais com IMC entre 20 e 24,9 kg/m², sobrepeso os indivíduos que apresentarem IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e obesos aqueles com valor de $IMC \geq 30$ kg/m².

A verificação da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) foi realizada 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. Utilizou-se um medidor de PA arterial de braço. Foram considerados hipertensos indivíduos com pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (SBC, 2016).

O questionário de qualidade de vida EuroQol foi aplicado ao final da avaliação clínica. Em seguida foram realizados:

➤ Coleta laboratorial:

Os pacientes foram submetidos a coletas de amostras de sangue e urina. Foi realizada a análise dos seguintes parâmetros laboratoriais: a HbA1c foi analisada pelo método HPLC (NETTO, 2009). A 25OHD analisada por HPLC e imunoenensaio (WAGNER; HANWELL e VIETH, 2009). Pelo método colorimétrico/automatizado foram analisadas a glicemia plasmática de jejum, fósforo, cálcio total, ureia, albumina, colesterol total e frações (LDL, VLDL, HDL, não-HDL) e triglicerídeos. O método analisador automático CELL-DYN

¹ Welmy modelo 110, Brasil

3700 foi utilizado para analisar o hemograma. A proteína C reativa – ultrasensível foi analisada por turbidimetria do ARCHITECT, e a creatinina pelo método cinético/automatizado. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pela fórmula CKD-EPI (LEVEY et al., 2009).

➤ Exame de neuropatia periférica:

A avaliação de polineuropatia diabética foi realizada por meio da aplicação do escore total de sintomas (Total Symptoms Score- TSS) e do escore de comprometimento neuropático (Neuropathy Disability Score – NDS). No TSS o paciente foi questionado sobre a presença dos sintomas: queimação, dor, dormência e parestesia. Foi definida uma pontuação de acordo com a frequência (nunca, ocasionalmente, frequentemente e continuamente) e a intensidade (nenhum, leve, moderada e severa) onde a menor pontuação é 0 e a maior 3,66 para cada item, com a soma total no final (BOLTON; GRIES e JERVEL,1998; YOUNG et al, 1993). Já no NDS foram realizados testes para verificação das sensibilidades: vibratória, térmica, dolorosa e o reflexo aquileu. Foi realizado o teste de sensibilidade vibratória com um diapasão metálico (frequência 128 Hz), aplicado perpendicularmente sobre a articulação do hálux, onde foi considerada perda ou redução quando a sensação vibratória foi referida por menos de 10 segundos. Para a percepção térmica foram utilizados dois tubos de ensaio, um contendo líquido quente e o outro substancia fria, enquanto que a sensibilidade dolorosa foi verificada por meio de palitos descartáveis, ambos os testes foram executados na região do hálux, do terceiro dedo, do quinto dedo, na projeção da cabeça do primeiro, terceiro e quinto metatarso, no médio pé e calcâneo, sendo considerados como redução ou perda, ausência em dois ou mais dos pontos testados. O teste dos reflexos aquileus foi realizado com a utilização de martelo neurológico. Todos os testes foram realizados em ambos os membros e o resultado colocado em uma tabela onde a pontuação 0 foi atribuída para a sensibilidade considerada presente e 1 para reduzido/ausente, com soma total dos lados direito e esquerdo no final. Foram considerados como alterados os scores dos pacientes que apresentaram como resultado $TSS \geq 2$ e $NDS \geq 3$ (BOLTON; GRIES e JERVEL, 1998; YOUNG et al., 1993).

4.7.2. Visita-2

Foi realizada 14 dias após a visita de triagem. Os pacientes foram divididos de acordo com seus níveis de 25OHD e instruídos a tomar diariamente, de preferência no mesmo horário,

4000 UI/dia de colecalciferol (para aqueles com a 25OHD entre 30 e 60 ng/ml) ou 10000UI/dia (para aqueles com a 25OHD menor que 30 ng/ml) durante um período de 12 semanas.

4.7.3. Visita-3

Foi realizada 12 semanas após a visita 2, com uma janela de 14 dias. Nesta visita os pacientes foram avaliados quanto à ocorrência de evento adverso ou modificação no esquema terapêutico e foram submetidos aos mesmos procedimentos da visita de triagem.

Aqueles pacientes que permaneceram com níveis de 25OHD menores que 30 ng/mL ou entre 30 e 40 ng/mL, a despeito da suplementação realizada, foram incluídos num período de extensão de mais 12 semanas, sendo os procedimentos da visita final adiados para o final desse período. Sendo assim, esses pacientes receberam as mesmas orientações da visita de triagem e o colecalciferol foi novamente fornecido, obedecendo aos mesmos critérios iniciais (10.000 UI/dia para aqueles com 25OHD < 30 ng/mL e 4000 UI/dia para aqueles com 25OHD entre 30 e 40 ng/mL).

4.7.4. Visita-4 (visita final)

Após a confirmação da realização de todos os procedimentos da visita 3, o paciente retornou para a visita 4, quando ocorreu a suspensão da vitamina D e sua participação no estudo se encerrou.

4.8. Biorrepositório

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

4.9. Análise e representação de dados

Para realizar a comparação das variáveis não normalmente distribuídas o teste de Mann-Whitney foi utilizado para testar as diferenças entre os dois grupos. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar, os mesmos grupos antes e após o período de acompanhamento. Para todas as variáveis com distribuição normal, o teste t Student não pareado foi utilizado para a comparação entre dois grupos e teste t Student pareado será utilizado para a comparar os mesmos grupos antes e depois. Para a análise de correlação, os coeficientes de correlação (Pearson ou Spearman) foram calculados. Modelos de regressão múltipla e/ou linear foram montados para a avaliar a influência dos níveis de 25OHD. O valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todos os cálculos foram feitos com um programa disponível comercialmente, SigmaStat 3.5 (Jandel Scientific Corporation, Chicago, Illinois).

5. RESULTADOS

Participaram do estudo 59 indivíduos com DM1, com média de idade de $27,8 \pm 10,6$ anos e duração do diabetes de $11,8 \pm 7,8$ anos. As demais características clínicas e laboratoriais basais desses pacientes estão descritas na TABELA 1.

TABELA 1- Características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes.

Características	Total (N = 59) Média ± DP
Idade (anos)	27,8 ± 10,6
Sexo (F/M)	31/28
Duração do DM (anos)	11,8 ± 7,8
Dislipidemia (sim/não)	16/43
HAS (sim/não)	8/51
Nefropatia (sim/não)	19/40
Retinopatia (sim/não)	9/50
Tabagismo (sim/não)	10/49
Etilismo (sim/não)	21/38
IMC (kg/ m²)	24 ± 4,3
PAS (mmHg)	113,6 ± 15,5
PAD (mmHg)	68,9 ± 11,1
FC (bpm)	82,4 ± 13,6
C/Q	4,1 ± 16,6
ITB	0,9 ± 0,1
Insulina total (UI)	59,2 ± 26
25 OH D (ng/dl)	26,1 ± 8,7
Classe 0/1/2*	15/30/14
HbA1c (%)	9,6 ± 2,4
Glicemia de jejum (mg/dl)	167,5 ± 90,3
CT (mg/ dl)	173,3 ± 41,5
HDL (mg / dl)	52,5 ± 40,2
LDL (mg/ dl)	104,4 ± 31,2
Triglicerídeos (mg / dl)	102,5 ± 58,8
Não-HDL (mg/ dl)	125,9 ± 39,9
Creatinina (mg/ dl)	0,79 ± 0,3
TSH (UI/ml)	2,1 ± 1,5

*Classe 0 = Pacientes com nível de 25 OH D ≥ 30 ng/mL, 1 = nível de 25 OH ≥ 20 e < 30 ng/mL, 2 = nível de 25 OH < 20 ng/mL

Detectamos que na amostra geral de 59 pacientes, 29 (49%) apresentavam pelo menos um dos escores de PNP alterados ($TSS \geq 2$ e/ou $NDS \geq 3$). Dentre estes pacientes 24 (40,68%) apresentavam sintomas de PNP ($TSS \geq 2$) e 16 (27,12%) apresentavam sinais de comprometimento neuropático ($NDS \geq 3$).

As principais características clínico-laboratoriais desses pacientes com sinais e/ou sintomas de PNP estão descritas na Tabela 2. Não observamos diferença na maioria das variáveis analisadas antes e após a administração de colecalciferol. Houve variação significativa apenas nos níveis de 25OHD, mais elevados ao final do estudo como esperado ($25,5 \pm 5$ versus 54 ± 19 , $p < 0,001$), demonstrando adesão dos pacientes ao protocolo (TABELA 2). Adicionalmente, não observamos redução significativa nos escores de PNP ao final do tempo de suplementação de colecalciferol (NDS: $3,4 \pm 2,5$ versus $2,9 \pm 3$; $p=0,3$ e TSS: $3,4 \pm 2,4$ versus $2,8 \pm 3$, $p=0,1$) (TABELA 2).

TABELA 2 - Características clínico-laboratoriais dos pacientes sinais e/ou sintomas de PNP antes e depois da administração de colecalciferol.

Variável (N=29)	Antes	Depois	p-valor
	Média ± DP	Média ± DP	
Sexo (homem/mulher)	14/15	-	-
Idade (anos)	32 ± 12	-	-
Duração de diabetes (anos)	$13 \pm 8,2$	-	-
Peso (kg)	$60,4 \pm 16$	$60,8 \pm 16$	NS
IMC (kg/m ²)	$23,3 \pm 4,6$	$23,5 \pm 5$	NS
PAS (mmHg)	$112,3 \pm 18,7$	$109,2 \pm 17,3$	NS
PAD (mmHg)	$69 \pm 11,8$	$68 \pm 11,8$	NS
HbA1c (%)	$9,4 \pm 2,2$	$9,6 \pm 2,6$	NS
Dose de insulina basal (UI)	$32,4 \pm 14,6$	$33 \pm 15,3$	NS
Dose de insulina prandial (UI)	$20,9 \pm 11,5$	$22,2 \pm 10,9$	NS
Dose de insulina total (UI)	$51,8 \pm 25,9$	$56,8 \pm 23,6$	NS
25OHD (ng/ dl)	$25,5 \pm 5$	54 ± 19	$P < 0,001$
Status de 25 OHD (0/1/2) *	5/20/4	26/3/0	$P < 0,001$
Colesterol total	$181,8 \pm 46,9$	$175,4 \pm 60,8$	NS
HDL	$48,2 \pm 12,6$	$44,5 \pm 9$	NS
LDL	$113,3 \pm 35,9$	$112,5 \pm 64,1$	NS
Triglicerídeos	$100,5 \pm 67,3$	$113,8 \pm 68,5$	NS
Não-HDL	$134,7 \pm 49,2$	$126,5 \pm 64,3$	NS
Creatinina	$0,76 \pm 0,30$	$0,8 \pm 0,3$	NS
Escore TSS	$3,4 \pm 2,4$	$2,8 \pm 3$	NS
Escore NDS	$3,4 \pm 2,5$	$2,9 \pm 3$	NS

*Classe 0 = Pacientes com nível de 25 OH D ≥ 30 ng/mL, 1 = nível de 25 OH ≥ 20 e < 30 ng/mL, 2 = nível de 25 OH < 20 ng/mL

Fonte: Protocolo de pesquisa

No final do estudo, apesar de não apresentar significância estatística, em um subgrupo de pacientes (n=20) foi observado melhora na pontuação de pelo menos um dos escores de PNP.

Para definição de melhora clínica, consideramos no NDS mudança na classificação de intensidade dos sinais neuropáticos e para o TSS qualquer redução na pontuação dos sintomas. Tal diminuição foi mais evidente nos pacientes com sintomas de neuropatia, nos quais houve discreta melhora na pontuação do escore TSS em 75% dos casos (n=15), enquanto que nos pacientes com sinais de comprometimento neuropático apenas 25% (n=5) apresentaram melhora na intensidade do escore NDS.

Em busca de uma melhor interpretação desses resultados e dos efeitos da vitamina D sobre os sinais e/ou sintomas de PNP, dividimos os pacientes em dois grupos: grupo 1 – indivíduos com melhora na pontuação dos escores (n= 20), e grupo 2 – indivíduos sem redução na pontuação dos escores ao final da suplementação com colecalciferol (n=9). Na análise pós-hoc nestes pacientes, não foi encontrada diferença significativa na idade, duração do DM, dose de insulina total, basal e prandial, IMC, PAS, PAD e HbA1C entre os grupos 1 e 2 (TABELA 3).

Nos pacientes do grupo 1, ao final do estudo, verificou-se redução significativa da pressão arterial sistólica ($111,3 \pm 16,7$ versus 107 ± 16 mmHg, $p < 0,05$) e aumento nos níveis de 25OHD ($25,9 \pm 6,6$ versus $58,5 \pm 26,7$ ng/ml, $p < 0,001$). Adicionalmente, observou-se aumento da hemoglobina glicada ($9,5 \pm 2,5$ versus $10,1 \pm 2,9$, $p < 0,05$) e elevação nas doses de insulinas prandiais ($19,7 \pm 12,7$ versus $22,9 \pm 12,7$, $p < 0,05$) (TABELA 3). Entretanto, não observamos diferença entre os níveis de 25OHD final entre os dois grupos, sugerindo que outros fatores possam ter contribuído para os resultados encontrados.

TABELA 3 – Pacientes com sinais e/ou sintomas de PNP pelo NDS ou TSS divididos segundo melhora nesses parâmetros.

Variáveis	Com melhora (N = 20)		Sem melhora (N = 9)		p-valor
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Idade (anos)	$29,4 \pm 11,5$	-	$37,2 \pm 11,9$	-	NS
Duração DM (anos)	$13,8 \pm 8,9$	-	$13,8 \pm 7,3$	-	NS
Insulina total (UI)	$48,9 \pm 25,9$	$54,4 \pm 25,5$	$63,1 \pm 27,2$	$57 \pm 23,3$	NS
Insulina basal (UI)	$29,2 \pm 14,9$	$29,5 \pm 15,3$	$38 \pm 15,6$	$36,3 \pm 13,9$	NS
Insulina prandial (UI)	$19,7 \pm 12,7$	$22,9 \pm 12,7$	$24,7 \pm 10,1$	$22 \pm 9,6$	0,05
IMC (kg/m²)	$22,7 \pm 4,2$	23 ± 5	$24,6 \pm 5,4$	$24,9 \pm 5,7$	NS
PAS (mmHg)	$111,3 \pm 16,7$	$107 \pm 16,7$	$114,7 \pm 20,7$	$116,4 \pm 18$	0,05*
PAD (mmHg)	$66,8 \pm 9,8$	$67,1 \pm 12,4$	$73,3 \pm 13,3$	$70,8 \pm 9,5$	NS
HbA1C (%)	$9,5 \pm 2,5$	$10,1 \pm 2,9$	$9,1 \pm 1,5$	$8,6 \pm 1,5$	0,05*
25(OH)VD (ng/ml)	$25,9 \pm 6,6$	$58,5 \pm 26,7$	$24,6 \pm 6,8$	$45 \pm 13,3$	<0,001*0,05*

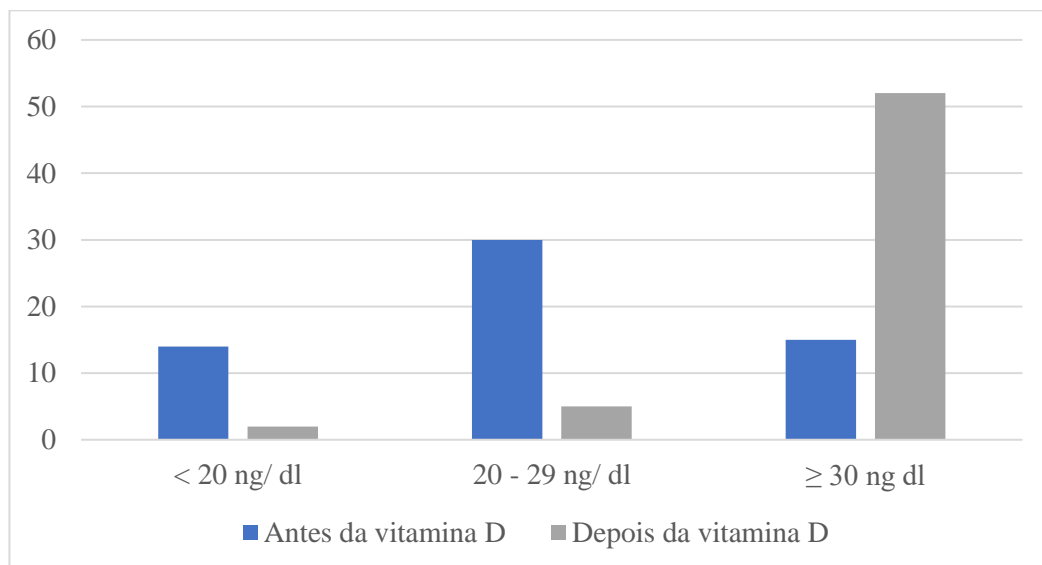
* $p < 0,05$ pré vs pós (com melhora)

* $p < 0,05$ pré vs pós (sem melhora)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Em relação a classificação do *status* dos níveis de 25OHD na amostra geral (n=59), em 44 pacientes (74,57%) foram identificados baixos níveis de VD. Destes indivíduos, 14 pacientes (24%) possuíam níveis < 20 ng/ml antes da administração do colecalciferol. Ao final no estudo (12 semanas de administração de colecalciferol) apenas 2 (3,39%) pacientes apresentavam deficiência de VD (GRÁFICO 1).

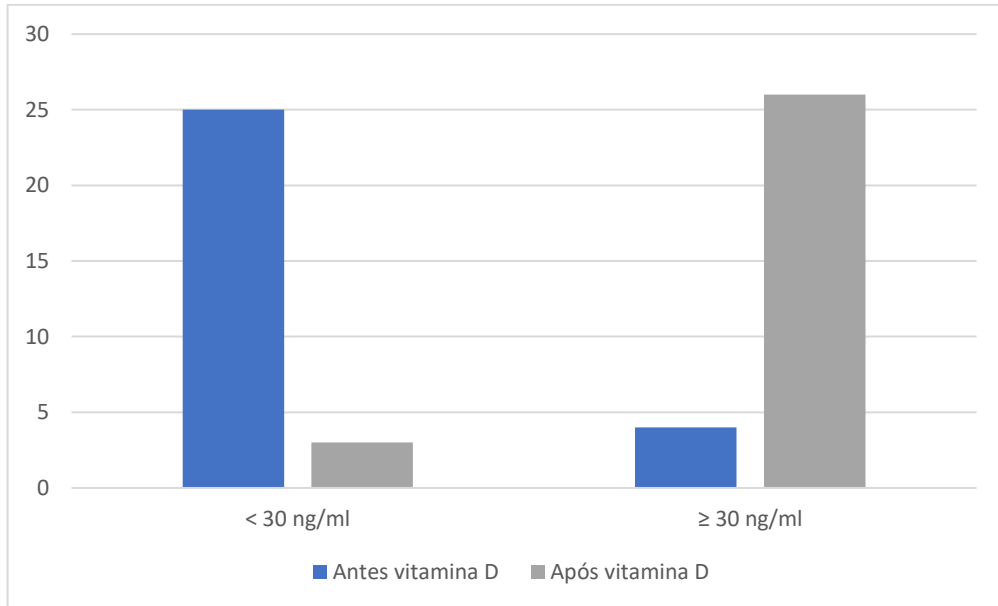
GRÁFICO 1 - Classificação do *status* de 25OHD antes e após suplementação em pacientes na amostra geral.



Fonte: Autor, 2019.

Além disso, observamos redução significativa na prevalência de hipovitaminose D após administração de colecalciferol nos pacientes com sinais e/ou sintomas de PNP (n=29). Nesses indivíduos, ao início do estudo, 25 pacientes apresentavam baixos níveis de VD. Ao final do ensaio, apenas 3 pacientes apresentavam níveis de 25OHD menores que 30 ng/ml, e nenhum com níveis abaixo de 20 ng/ml (GRÁFICO 2).

GRÁFICO 2 - Classificação do *status* de 25OHD antes e após suplementação em pacientes com PNP.



Fonte: Autor, 2019

6. DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou que a suplementação de vitamina D em altas doses nos indivíduos portadores de DM1 parece não estar associada à melhora significativa da PNP. Contudo, um subgrupo de 20 pacientes apresentou leve redução na pontuação dos escores de neuropatia, sendo tal resultado mais relevante nos pacientes com alteração do escore de sintomas.

Tal fato é congruente com o estudo de Plotkoff e Quigley (2003), que sugere que a correção da deficiência de VD pode resultar em aumento do limiar da dor. Além disso um estudo experimental em ratos demonstrou efeito analgésico dose dependente do calcitriol (NASIRINEZHAD; RAMEZANIAN e SADEGHI, 2011). Diversos autores também reportaram redução da intensidade dos sintomas neuropáticos após tratamento com vitamina D (BASIT et al., 2016; BELL et al., 2012; GHADIRI-ANARI et al. 2019, SHEHAB et al. 2012). Lee e Chen (2008) administraram 2000 unidades de colecalciferol por 3 meses a 51 pacientes com DM2 e hipovitaminose D observando uma redução nos escores de dor (escala analógica visual), sugerindo um efeito analgésico da VD sobre a neuropatia dolorosa.

Outro efeito da VD na PNP é sugerido pela detecção de expressão de VDR e CYP27B1 nas células gliais e do sistema nervoso periférico (PUTZ et al., 2014). A vitamina D também parece exercer um efeito no nervo periférico por meio de promoção de fator de crescimento neuronal (NGF) e calbidin – D (uma proteína ligada ao cálcio no axônio periférico) (LEE et al., 1987). Em uma cultura de linhagem de células humanas da pele (queratinócitos epidermais) expostos à tacalcitol ($1\alpha,24(R)$ -dihydroxyvitamin D3), um análogo ativo da vitamina D3, observou-se concentração aumentada de NGF (FUKUOKA et al 2001). Acredita-se, portanto, que a melhora dos sintomas de PNP ocorra devido a aumento do limiar da dor e melhora na função neural.

Não observamos mudanças significativas no NDS neste estudo. Dentre as possíveis hipóteses estudadas para explicar esse resultado, reconhecemos que alguns fatores possam ter contribuído, tais como a curta duração do ensaio e a longa duração média do DM (superior a 12 anos). Também é possível que maioria dos nossos pacientes apresentassem acometimento axonal e desta forma, o tempo de 12 semanas de colecalciferol não seria suficiente para regeneração neural. Tal resultado assemelha-se ao encontrado em estudo placebo controlado com VD oral em pacientes com DM2, o qual demonstrou redução no escore neuropático de sintomas, contudo sem mudança no escore de sinais ou em parâmetros neurofisiológicos (SHEHAB et al., 2015).

Todavia, é importante ressaltar que maioria dos estudos prévios para avaliação de efeito de suplementação da VD sobre a PNP foram realizados predominantemente em pacientes com DM2. Estudos de uso terapêutico de VD em pacientes com neuropatia diabética são ainda limitados. Nosso trabalho é o primeiro ensaio clínico com suplementação exclusiva de vitamina D3 em pacientes com DM1. Valensi et al. (2005) examinou a eficácia do QR-333 na PNP. O QR-333 é um composto que contém quercetina (flavonóide com efeito inibitório na aldose redutase), ácido ascórbico e vitamina D3. No grupo de pacientes tratados com QR-333 observou-se significativa melhora nos sintomas da neuropatia diabética e na qualidade de vida de quando comparado ao grupo placebo. Entretanto, participaram deste estudo apenas 34 pacientes com DM1 e DM2, e a vitamina D3 não era o único componente da medicação.

Detectamos aumento significativo dos níveis de vitamina D nos pacientes com melhora nos escores de PNP. Contudo não observamos diferença significativa nos níveis finais de VD quando comparados os pacientes com melhora e aqueles sem melhora de sinais e/ ou sintomas. Sugerindo que a suplementação de colecalciferol possa ter influenciado na redução dos escores, mas também implica que provavelmente outros fatores ainda não elucidados, possam ter contribuído para os resultados encontrados no subgrupo com melhor resposta na PNP ao final do estudo.

Nosso estudo detectou piora do controle glicêmico após suplementação de colecalciferol, no subgrupo que apresentou redução no escore de PNP. Apesar de inesperado, tal achado foi reportado em outros trabalhos. Bizzarri et al. (2010) realizaram um estudo semelhante com 34 pacientes, não evidenciando um efeito benéfico na HbA1c. Além disso, Pitocco et al. (2006), em um estudo controlado com suplementação de vitamina D em 70 pacientes com quatro semanas de diagnóstico de DM1, mostraram não haver melhora no peptídeo-C e HbA1C.

Adicionalmente, observamos que os pacientes com melhora nos parâmetros de PNP apresentaram redução dos níveis de PAS ao final do estudo. Uma relação inversa entre níveis de VD e valores pressóricos é sugerida em alguns trabalhos (FORMAN et al., 2008). O complexo VD - VDR parece atuar como um fator de regulação negativo sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, no aparelho justa-glomerular em diabéticos, podendo exercer efeitos positivos sobre o comportamento da pressão arterial (LI et al., 2004). Ademais, um estudo transversal incluindo 8.155 pacientes pré-hipertensos e hipertensos que utilizaram doses de VD em média de 4.000 UI diárias sugeriu relação entre redução nos níveis pressóricos e a suplementação de VD (MIRHOSSEINI et al., 2017). Queiroz (2018) em tese de mestrado

sugere uma associação entre a suplementação de altas doses de VD e redução da PA matutina em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 normotensos. Portanto é possível que a suplementação de altas doses de colecalciferol em nosso estudo tenham influenciado na queda da pressão arterial sistólica.

Adjacente a isso, quando avaliamos outros possíveis marcadores determinantes para a melhora da PNP observamos que variáveis como idade, duração do DM, IMC e pressão arterial diastólica não pareceram ter influenciado neste resultado.

Amostras de sangue e urina dos nossos pacientes foram armazenadas em biorrepositório, e poderão ser futuramente analisadas em busca de possíveis particularidades genéticas no grupo que mostrou resposta à VD, sendo que tal cuidado também será fundamental para determinar outros marcadores de melhora da PNP. De fato, isto está de acordo com a conclusão de Grammatiki et al. (2018) em recente revisão sobre VD e diabetes. Tais autores, assim como nós, acreditam que o rastreo e suplementação de VD em pacientes com DM1, devem ser dirigidos para pacientes específicos, os quais poderiam ter um provável benefício desta intervenção (GRAMMATIKI; KARRAS e KOTSA, 2018). Estudos genéticos com biomarcadores são necessários para identificar estes casos.

É importante destacar que a maioria dos pacientes do nosso ensaio apresentavam baixos níveis séricos de VD, com uma prevalência de 74,57% na amostra geral, confirmando que a hipovitaminose D é altamente prevalente em populações com DM, conforme descrito por ALAM et al. (2012).

Neste ensaio, 49% dos pacientes apresentavam rastreamento positivo para ND em pelo menos um dos dois instrumentos utilizados (TSS e NDS). Tal resultado é superior ao encontrado no estudo EURODIAB IDDM Complications Study (1999), o qual analisou a prevalência de complicações crônicas em pacientes jovens com DM em 16 países europeus (28%), e aproximase da encontrada em pacientes com DM2 (50%) reportada por Cristian e Remus (2018) em estudo na Romênia. Todavia, sabemos que dependendo da população avaliada e dos critérios diagnósticos utilizados a prevalência de PNP entre adultos com diabetes pode variar de 13 a 47% (KATULANDA et al., 2012).

As principais limitações de nosso estudo incluem a ausência de um grupo controle com placebo e a dificuldade de observar o efeito da VD sobre a PNP por meio dos escores utilizados. É possível que estudos de condução neural e complementação da avaliação da PNP com outros escores (exemplo: *Michigan Neuropathy Screening Instrument*) e teste do monofilamento poderia resultar em achados diferentes.

7. CONCLUSÃO

No presente trabalho não encontramos melhora significativa na PNP em pacientes com DM1 suplementados com altas doses de vitamina D. Entretanto observamos que um subgrupo de pacientes apresentou redução na pontuação dos escores de sinais e/ou sintomas ao final do ensaio clínico, sugerindo que a suplementação de colecalciferol possa ser benéfica para um grupo específico de pacientes. Não conseguimos, neste estudo, determinar os possíveis marcadores envolvidos na melhora da PNP nestes pacientes. Contudo detectou-se decréscimo significativo na pressão arterial sistólica, no subgrupo que apresentou melhora na PNP ao fim do tratamento. Sugerimos que a realização da análise de biomarcadores genéticos pode ser útil para identificar os pacientes que seriam beneficiados com a administração de colecalciferol.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, C.A., et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. **Diabetes care**, v. 34, n. 10, p. 2220-2224, 2011.

ABDELSADEK, S.E.; EL SAGHIER, E.O.; RAHEEM, S.I.A. Serum 25 (OH) vitamin D level and its relation to diabetic peripheral neuropathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. **The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery**, v. 54, n. 1, p. 36, 2018.

ALAM, U. et al. Improvement in neuropathy specific quality of life in patients with diabetes after vitamin D supplementation. **Journal of diabetes research**, v. 2017, 2017.

ALAM, U. et al. Marked vitamin D deficiency in patients with diabetes in the UK: ethnic and seasonal differences and an association with dyslipidaemia. **Diabetic Medicine**, v. 29, n. 10, p. 1343-1345, 2012.

AMER, M.E.; KAMAL, H.M.; SIAM, A.G. Study of peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus at zagazig university hospitals. **age**, v. 4, p. 6, 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. v. 42. Suplemento 1. 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Microvascular complications and foot care. **Diabetes Care**, v. 40, n. January, p. S88–S98, 2017.

AZAR, M. C. AND S. T. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, v. 5, n. 4, p. e155–e165, 2013.

BAILEY, R. et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 56, n. 10, p. 2616-2621, 2007.

BASIT, A. et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 4, n. 1, p. e000148, 2016.

BELL, D.S.H. Reversal of the symptoms of diabetic neuropathy through correction of vitamin D deficiency in a type 1 diabetic patient. **Case reports in endocrinology**, v. 2012, 2012. Disponível em: doi:10.1155/2012/165056. Acesso em: 20 de fev.2019

BIKLE, D.D. Vitamin D and immune function: Understanding common pathways. **Current Osteoporosis Reports**, v. 7, n. 2, p. 58–63, 2009.

BIZZARRI, Carla et al. No protective effect of calcitriol on β -cell function in recent-onset type 1 diabetes: The IMDIAB XIII trial. **Diabetes care**, v. 33, n. 9, p. 1962-1963, 2010.

BOULTON, A.J.M.; GRIES, F.A.; JERVELL, J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetic Medicine**, v. 15, n. 6, p. 508-514, 1998.

BOULTON, A.J.M.; PEDROSA, H.C. Manuseio da Neuropatia Diabético. **In: Endocrinologia Clínica/ Lúcio Vilar**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus**. Brasília, 2013.

CALLAGHAN, B.C. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. **The lancet NEUROLOGY**, v. 11, n. 6, p. 521-534, 2012.

CALLAGHAN, B.C.; PRICE, R.S.; FELDMAN, E.L. Distal symmetric polyneuropathy: a review. **Jama**, v. 314, n. 20, p. 2172-2181, 2015.

COBAS, R.A.; GOMES, M.B. Diabetes Mellitus. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. Ano 9, Suplemento 2010.

COSTA, A.F. et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00197915, 2017.

CRISTIAN, A.B.; REMUS, A.P. Diabetic Neuropathy Prevalence and Its Associated Risk Factors in Two Representative Groups of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients from Bihor County. **Mædica**, v. 13, n. 3, p. 229, 2018.

DE CASTRO, L.C. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55, n. 8, p. 566-75, 2011.

DELI, G. et al. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology* **Vol.98, No. 4, p. 267-280**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000358728>. Acesso em 10 de Fev.2019

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

DOS SANTOS, H.C. et al. Escores de neuropatia periférica em diabéticos. **Aterosclerose: correlação entre aneurismas da aorta e doença arterial coronária**, v. 13, n. 1, p. 40-5, 2015.

DYCK, P.J. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. **Neurology**, v. 41, n. 6, p. 799-799, 1991.

EISENBARTH, G.S. Update in type 1 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 7, p. 2403-2407, 2007

EURODIAB. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I, The EURODIAB Substudy 1 Study Group. **Diabetologia**, v. 42, p. 51–54, 1999.

FELDMAN, E.L. et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. **Neuron**, v. 93, n. 6, p. 1296-1313, 2017.

FERREIRA, B.E.S.N., SILVA, I.N., DE OLIVEIRA, J.T. High prevalence of diabetic polyneuropathy in a group of Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 18, n. 11, p. 1087-1094, 2005.

FORBES, J.M., COOPER, M.E. Mechanisms of diabetic complications. **Physiological reviews**, v. 93, n. 1, p. 137-188, 2013.

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

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

FUKUOKA, M. et al. Tacalcitol, an active vitamin D3, induces nerve growth factor production in human epidermal keratinocytes. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 14, n. 4, p. 226-233, 2001.

GHADIRI-ANARI, A. et al. Dose vitamin D supplementations improve peripheral diabetic neuropathy? A before-after clinical trial. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 890-893, 2019.

GHAEMI, N. et al. Peripheral neuropathy in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. **Iranian journal of child neurology**, v. 12, n. 2, p. 83, 2018.

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

GREGORIOU, E. et al. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **The review of diabetic studies: RDS**, v. 14, n. 2-3, p. 260, 2017.

GRISOLD, A.; CALLAGHAN, B.C.; FELDMAN, E.L. Mediators of diabetic neuropathy-is hyperglycemia the only culprit?. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 24, n. 2, p. 103, 2017.

HANSEN, C.S. et al. High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with Type 1 and Type 2 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 3, p. 364-371, 2017.

HART, H.E. et al. Health related quality of life in patients with type I diabetes mellitus: generic & disease-specific measurement. *Indian Journal of Medical Research*, v. 125, n. 3, p. 203, 2007

HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, p. 266 – 281, 2007

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. **Mayo Clinic Proc.**, v. 88, n. 7, p. 720–755, 2013.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF. Diabetes atlas: 2014 update. **Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.** 2014. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>

ISER, B.P.M. et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 305-314, 2015.

ISLAM, S.T.; SRINIVASAN, S.; CRAIG, M.E. Environmental determinants of type 1 diabetes: a role for overweight and insulin resistance. **Journal of paediatrics and child health**, v. 50, n. 11, p. 874-879, 2014.

JUNG, C.H. et al. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. **Nutrition Research**, v. 36, n. 2, p. 117–124, 2016.

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

KATULANDA, P. et al. The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 4, n. 1, p. 21, 2012.

KAUTZKY-WILLER, A. et al. Pronounced insulin resistance and inadequate β -cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. **Diabetes care**, v. 20, n. 11, p. 1717-1723, 1997.

KRIEGEL, M.A.; MANSON, J.E.; COSTENBADER, K.H. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, e8, p. 512-531, 2011.

LEE, P.; CHEN, R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 7, p. 771-772, 2008.

LEE, Y.S. et al. Calbindin-D in peripheral nerve cells is vitamin D and calcium dependent. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 84, n. 20, p. 7344-7348, 1987.

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

LEWIS, E. J. H. et al. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial. **Neurology**, v. 88, n. 24, p. 2294-2301, 2017.

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

LITWAK, L. et al. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational Alchieve study. **Diabetology and Metabolic Syndrome**. V. 5, n. 1, p. 57, 2013. Disponível em: doi: 10.1186/1758-5996-5-57. Acesso em 21 Mar. 2019

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

MAAHS, D.M. et al. Epidemiology of type 1 diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 39, n. 3, p. 481-497, 2010.

MÄKINEN, M. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 723-729, 2016.

MARQUES, C.D.L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.

MASER, R.E.B.; LENHARD, M.J.C.; POHLIG, R.T. **Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes**. *Endocrine Practice*, v. 21, n. 2, p. 174–181, 2015.

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

MONTENEGRO JUNIOR, R.M. et al. Diabetes Mellitus Classificação e Diagnóstico **In VILLAR, L. Endocrinologia Clínica**. 5ª edição. São Paulo: Guanabara Koogan, p. 617 -32, 2013.

MOREIRA, R.O. et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 49, n. 6, p. 944-950, 2005.

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

MUSCOGIURI, G. et al. Focus on vitamin D and the adrenal gland. **Hormone and Metabolic Research**, v. 47, n. 04, p. 239-246, 2015.

NASCIMENTO, O.J.; PUPE, C.C.; CAVALCANTI, E.B. Neuropatia Diabética. **Revista Dor**. V. 17, p. 46-51, 2016

NASIRINEZHAD, F.; RAMEZANIAN, E.; SADEGHI, M. Concentration-Effect Relationship of Intrapitoneal Administration of 1, 25 (OH) 2-Vitamin D in a Chronic Constriction Model of Neuropathic Pain. **Basic and Clinical Neuroscience**, v. 2, n. 3, p. 43-50, 2011.

NETTO, A.P. HbA1c e o controle glicêmico: um desafio para todos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 1, p. 6–6, 2009.

NIEUWESTEEG, A.M. et al. Paediatric parenting stress in fathers and mothers of young children with Type 1 diabetes: a longitudinal study. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 6, p. 821-827, 2017.

NWOSU, B.U.; MARANDA, L. The effects of vitamin D supplementation on hepatic dysfunction, vitamin D status, and glycemic control in children and adolescents with vitamin D deficiency and either type 1 or type 2 diabetes mellitus. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e99646, 2014.

OZUGUZ, U. et al. Does vitamin D have any role in the improvement of diabetic peripheral neuropathy in type 1 diabetic patients?. **Journal of endocrinological investigation**, v. 39, n. 12, p. 1411-1417, 2016.

PALOMER, X. et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 10, n. 3, p. 185-197, 2008.

PASNOOR, M. et al. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes. **Neurologic clinics**, v. 31, n. 2, p. 425-445, 2013.

PEREZ-MATOS, M.C.; MORALES-ALVAREZ, M.C.; MENDIVIL, C.O. Lipids: a suitable therapeutic target in diabetic neuropathy?. **Journal of diabetes research**, v. 2017, 2017.

PITOCCO, D. et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic β -cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 8, p. 920-923, 2006.

PLOTNIKOFF, Gregory A.; QUIGLEY, Joanna M. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. In: **Mayo clinic proceedings**. Elsevier, 2003. p. 1463-1470.

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

PUTZ, Z. et al. **Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels?**. *Current diabetes reports*, v. 14, n. 10, p. 537, 2014.

QUEIROZ, N. N. M. **Efeito da Suplementação de Altas Doses de Colecalciferol Sobre o Comportamento da Pressão Arterial em Pacientes Normotensos com Diabetes Mellitus Tipo 1**. Tese (Mestrado) - Núcleo de Pesquisas em Oncologia. Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2018.

RAK, K.; BRONKOWSKA, M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus-A Narrative Review. **Molecules**. v.24, n.1, p.53, 2018. Disponível em: doi:10.3390/molecules24010053. Acesso 25 de Mar.2019

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

RIAZ, S. et al. A vitamin D3 derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. **Diabetologia**, v. 42, n. 11, p. 1308–1313, 1999.

RUSSELL, J.W., ZILLIOX, L.A. Diabetic neuropathies. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v. 20, n. 5 Peripheral Nervous System Disorders, p. 1226, 2014.

SABERZADEH-ARDESTANI, B. et al. Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. **Cell journal**, v. 20, n. 3, p. 294-301, 2018.

SAVASTIO, S. et al. Vitamin D deficiency and glycemic status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **PloS one**, v. 11, n. 9, p. e0162554, 2016.

SCHUCH, N.J.; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. Vitamin D and endocrine diseases. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 625-633, 2009.

SESTERHEIM, P.; SAITOVITCH, D.; STAUB, H.L. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogênia auto-imune. **Scientia medica**, v. 17, n. 4, p. 212-217, 2007.

SHEHAB, D. et al. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes?. **Diabetic medicine**, v. 29, n. 1, p. 43-49, 2012.

SHEHAB, D. et al. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. **Medical Principles and Practice**, v. 24, n. 3, p. 250-256, 2015.

SHILLO, P. et al. **Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy**. **Diabetic medicine**, v. 36, n. 1, p. 44-51, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes (2015-2016)**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 10 Out. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes (2017-2018)**. São Paulo: Editora Clannad, 2017. Disponível em <https://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2017-2018.pdf>.

<://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf
Acesso em: 25 Fev. 2019

SODERSTROM, L.H. et al. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001–2004 NHANES. **Diabetic medicine**, v. 29, n. 1, p. 50-55, 2012.

SWITZER, S.M., et al. Intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. **Endocrinol Metab Clin North Am.**, v.41, n.1, p.89-104, 2012.

TESFAYE, S. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. **Diabetes care**, v. 33, n. 10, p. 2285-2293, 2010.

THRAILKILL, K.M. et al. Enhanced Excretion of Vitamin D Binding Protein in Type 1 Diabetes: A Role in Vitamin D Deficiency?. **J Clin Endocrinol Metab.** V. 96 n.1.p. 142–149, 2011. Disponível em: [doi: 10.1210/jc.2010-0980](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0980). Acesso em 10 Fev. 2019

THRAILKILL, K.M.; FOWLKES, J.L. The role of vitamin D in the metabolic homeostasis of diabetic bone. **Clinical reviews in bone and mineral metabolism**, p. 1-10, 2013.

VALENSI, P. et al. A multicenter, double-blind, safety study of QR-333 for the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a preliminary report. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 19, n. 5, p. 247-253, 2005.

VAS, P.R.J.; SHARMA, S.; RAYMAN, G. Distal sensorimotor neuropathy: improvements in diagnosis. **The review of diabetic studies: RDS**, v. 12, n. 1-2, p. 29, 2015.

VILAR, L. et al. Diabetes melito : Classificação e diagnóstico. **Endocrinologia Clínica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

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.

WIERZBICKA, E. et al. Vitamin D status, body composition and glycemic control in Polish adolescents with type 1 diabetes. **Minerva endocrinologica**, v. 41, n. 4, p. 445-455, 2016.

WITZEL, I. et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. **Frontiers in endocrinology**, v. 6, p. 88, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.WHO. **Global Report on Diabetes**. 2016.

YOO, M. et al. Pilot study of exercise therapy on painful diabetic peripheral neuropathy. **Pain Medicine**, v. 16, n. 8, p. 1482-1489, 2015.

YOUNG, M.J. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, v. 36, n. 2, p. 150-154, 1993.

ZUBAIR, M. et al. 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and diabetic foot ulcer: Is there any relationship? **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 7, n. 3, p. 148–153, 2013.

APÊNDICE A - 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 40 pessoas de ambos os sexos.

EU SOU OBRIGADO(A) PARTICIPAR?

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

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

É possível que ocorra algum desconforto ou hematoma quando as amostras de sangue forem colhidas. No entanto, será tomado todo o cuidado para que estes riscos sejam mínimos. Duas ou três (caso você participe da fase de extensão) amostras sanguíneas suas serão armazenadas, por um período de 10 anos, no Centro de Pesquisa de Endocrinologia do HUIBB/UFPA, sobre a responsabilidade da Profa. Dra. Karem Mileo 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.

Será realizada a análise genética para sequenciamento completo de exame, de MicroRNA e PiRNA no material armazenado no biorrepositório com o objetivo de estabelecer o perfil de possíveis biomarcadores de complicações nos pacientes com e sem deficiência de vitamina D e antes e após a reposição dessa vitamina D.

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.

Iniciais do(a) Paciente:

QUEM REVISARÁ ESTE ESTUDO?

O estudo será 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.

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: professora orientadora Dra. Ana Carolina Contente Braga de Souza (telefone: 99414551), Dra. Karem Miléo Felício (telefone: 32239721/ 99824773) e acadêmicos de medicina Djanes Sousa Cavalcante Filho (telefone: 982949453) e Scarlatt Sousa Re (telefone: 99-982344213) . O estudo será realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, cujo endereço é Rua dos Mundurucus,4487, Guamá, Belém – PA (telefone: 3201- 6600).

DECLARAÇÃO

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

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

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

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

Nome do(a) Paciente :_

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

Assinatura do(a) Paciente: Data: / /

(ou digital do paciente) (datado pelo paciente)

Iniciais do(a) Paciente:

Assinatura da Testemunha Imparcial: Data: / /

(apenas se aplicável) (datado pela testemunha)

Iniciais do(a) Paciente:

Assinatura do(a) representante legal: Data: / /

(apenas se aplicável) (datado pelo representante legal)

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

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

Assinatura:

Data: / /

Iniciais do(a) Paciente:

APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO – INFORMAÇÕES PARA CRIANÇAS ALFABETIZADAS

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

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

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

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

POR QUE FUI ESCOLHIDO? QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

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

EU SOU OBRIGADO(A) PARTICIPAR?

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

QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

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

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

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

Na visita 1 você será entrevistado e instruído a realizar durante 3 dias consecutivos o perfil de glicose de 7 pontos, que são medidas da glicemia capilar (ponta de dedo) antes do café da manhã, 2 horas após café da manhã, antes do almoço, 2 horas após o almoço, antes do jantar, 2 horas após o jantar, na hora de dormir e as 3 horas da manhã, e será submetido ao exame de

monitorização contínua da glicose nas 24 horas, monitorização pressórica nas 24 horas, testes de neuropatia autonômica cardiovascular e periférica, dosagens de microalbuminúria nas 24 horas para avaliar o seu rim e coletas de sangue e urina.

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

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

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

Iniciais do(a) Paciente: _____

COMO SERÃO COLETAS AS AMOSTRAS DE SANGUE?

Duas amostras de sangue (total 50 ml) serão colhidas em um intervalo de 14 dias nas visitas 1 e 2, e mais duas amostras de sangue (total 50 ml) serão coletadas após 3 meses em um intervalo de 14 dias na visita 3 para avaliar seus níveis de hemoglobina glicada, glicemia de jejum, cálcio total, cálcio ionizado, albumina, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D, proteína C reativa ultrasensível, PCR ultrasensível, perfil lipídico e bioquímica. Ou seja, no total você fornecerá 100 ml de sangue durante o estudo. Caso você ainda esteja com seus níveis de 25(OH) D menores que 40 ng/ml você poderá optar por participar de uma fase de extensão do estudo de mais 3 meses em uso de colecalciferol e realizará a visita 4. Na visita 4 será coletado sangue (total 50ml) em um intervalo de 14 dias. Para avaliar os mesmos exames da visita 1. Estas avaliações requerem que você esteja em jejum, portanto você não deve comer ou beber nada além de água por no mínimo 8 horas antes de sua visita à clínica. É possível que ocorra algum desconforto ou hematoma quando as amostras de sangue forem colhidas. No entanto, será tomado todo o cuidado para que estes riscos sejam mínimos. Duas ou três(caso você participe da fase de extensão) amostras sanguíneas suas serão armazenadas, por um período de 10 anos, no Centro de Pesquisa de Endocrinologia do HUIBB/UFPA, sobre a responsabilidade do Prof. Dr. João Soares Felício, com a finalidade de utilizá-las caso surjam novos marcadores relacionados ao Diabetes Mellitus tipo 1 e deficiência/ insuficiência de vitamina D. Você será comunicado caso sua amostra seja transferida dentro da instituição ou para outra instituição, ou se for perdida, ou destruída.

Será realizada a análise genética para sequenciamento completo de exame, de Micro RNA e PiRNA no material armazenado no biorrepositório com o objetivo de estabelecer o perfil de

possíveis biomarcadores de complicações nos pacientes com e sem deficiência de vitamina D e antes e após a reposição dessa vitamina D.

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 automonitorização 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: professora orientadora Dra. Ana Carolina Contente Braga de Souza (telefone: 99414551), Dra. Karem Miléo Felício (telefone: 32239721/ 99824773) e acadêmicos de medicina Djanês Sousa Cavalcante Filho (telefone: 982949453) e Scarlatt Sousa Re (telefone: 99-982344213) . O estudo será realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, cujo endereço é Rua dos Mundurucus,4487, Guamá, Belém – PA (telefone: 3201- 6600).

DECLARAÇÃO

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

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

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

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

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

Nome da criança (em letras de forma): _____

Data: ___/___/___

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)

Iniciais do(a) Paciente: _____

Assinatura do pai/mãe/representante legal: _____

Data: ___/___/___

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

forma): _____

Data: ___/___/___

Assinatura da pessoa que conduziu o consentimento: _____

Data: ___/___/___

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

Data: ___/___/___

Assinatura da testemunha: _____

Data: ___/___/___

OU

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

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

Nome do pai/mãe/representante legal: _____

(*em letras de forma*)

Data: ___/___/___

Assinatura do pai/mãe/representante legal: _____

Data: ___/___/___

Nome do pai/mãe/representante legal: _____

(*em letras de forma*)

Assinatura do pai/mãe/representante legal: _____

Data: ___/___/___

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

Data: ___/___/___

Assinatura da pessoa que conduziu o consentimento _____

Data: ___/___/___

Nome da testemunha (*em letras de forma*) _____

Data: ___/___/___

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

Iniciais do (a) Paciente: _____

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO INICIAL (TRIAGEM)

DATA: _____ ÁS: _____

ORIENTADORA: Profª. Ana Carolina

Contente Braga

CO-ORIENTADOR: Profº. Karem

Mileo Felicio

DISCENTES:

Djanes Sousa Cavalcante Filho

Scarlatt Sousa Reis

INICIAIS DO (A) PACIENTE : _____ N° _____

Matricula a instituição: _____

Atualização do contato _____

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

1.1 – Data da Obtenção do TCLE: _____

1.2 - Versão do TCLE obtido: _____

2 - DEMOGRAFIA

2.1 – Data de Nascimento: _____ 2.2 – Idade: _____

2.3 – Sexo: _____

2.4 – Raça: _____ 2.5 – Etnia: _____

3 – CONDIÇÕES REPRODUTIVAS (apenas para mulheres)

G _P_ _A_ _____

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

3.2 - A paciente está amamentando? _____

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

5 - HISTÓRIA DO DIABETES

5.1- Data do inicio do diabetes: _____

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-HISTÓRIA CIRÚRGICA E MÉDICA GERAL– DOENÇAS CONCOMITANTES

-TODOS OS SISTEMAS DEVEM SER CHECADOS

6.1 -CABEÇA: _____

6.2- NARIZ: _____

6.3- OUVIDO: _____

6.4 – GARGANTA: _____

6.5 – OLHOS: _____

6.6 – DERMATOLÓGICO: _____

6.7 – CARDIOVASCULAR: _____

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

6.8 –RESPIRATÓRIO: _____

6.9 VASCULAR PERIFÉRICO: _____

6.10 – HEMATOLINFÁTICO: _____

6.11-GASTROINTESTINAL _____

6.12 – HEPATOBILIAR: _____

6.13-RENAL: _____

6.14 – GENITOURINÁRIO: _____

6.15 – NEUROLÓGICO: _____

6.16 – PSIQUIÁTRICO: _____

6.17 –MUSCULOESQUELÉTICO: _____

6.18 _ ENDOCRINOLÓGICO: _____

6.19 – ONCOLÓGICO: _____

6.20 – PROCTOLÓGICO: _____

6.21- INFECTO-CONTAGIOSO: _____

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

7 – ESTÍLO DE VIDA

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

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

7.3 – Sobre o uso de drogas ilícitas:

7.4 – Adere á dieta com restrição de carboidrato? **SIM** **ou NÃO** , caso Não, especifique.

7.5 – Pratica algum tipo de atividade física? Especifique

8 - MEDICAÇÕES PRÉVIAS E CONCOMITANTES- últimos 6 meses)- Especificar o nome das medicações,data de início e fim se aplicável, e a indicação do uso. Cite o período do dia, se aplicável, ou horário de tomada das medicações.

8.1 – MEDICAÇÕES PARA TRATAMENTO DO DIABETES (últimos 6 meses) : tipo e regime de insulina, doses diárias totais de insulina, duração do regime atual de insulina(pelo menos 6 meses)

9 - SINAIS VITAIS

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

Braço Direito

Braço Esquerdo

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

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

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

10- EXAME FÍSICO GERAL

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

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

10.1-EXAME NEURÓLOGICO: **SIM** ou **NÃO** , caso sim, especifique. _____

10.2- NAC: **SIM** ou **NÃO** , caso sim, especifique. _____

11- QUANTO AOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE?

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

12-FOI COLETADO O PAINEL BASAL DE LABORATÓRIO PREVISTO?

SIM

ou

NÃO

.

Caso

não,

especifique:

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

12.2- O paciente apresenta duas amostra de microalbuminuria em urina 24h ?

SIM **ou NÃO**

.

Caso

não,

especifique: _____

13. COMENTÁRIOS ADICIONAIS

13- CONDUTA MÉDICA:

-

Assinatura, carimbo e data

APÊNDICE D – VISITA 2

DATA: _____

VISITA 2

ÁS: _____

ORIENTADORA: Profª Ana Carolina Contente Braga de Souza

CO – ORIENTADORA: Karem Míleo Felício

DISCENTES:

Djanes Sousa Cavalcante Filho

Scarlatt Sousa Reis

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____ N° _____

Matricula a instituição: _____

Atualização do contato _____

1 - HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS:

2 - SOBRE MEDICAÇÕES:

2.1 MEDICAÇÕES (não insulínicas) EM USO:

2.2 MEDICAÇÕES (insulínicas) PARA TRATAMENTO DO DIABETES.

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

3 - SOBRE EVENTO ADVERSO:

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

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

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

4 - SINAIS VITAIS

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

Braço eleito para se verificar a PA durante esse estudo _____

Peso: _____ Kg.

Circunferência da cintura: _____

Circunferência do quadril: _____ Rc/q : _____

5 - SOBRE O CONROLE GLICÊMICO:

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

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

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

Laboratório Basal	Coleta de biorepósito	Vitamina D	Guardian

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

7 - SOBRE A DOSE DE VITAMINA D: _____

7.1 Qual o grupo elegível para este paciente?

Grupo 1 – 10.000UI/Vit D:

Grupo 2 – 4.000UI/Vit D:

8 - COMENTÁRIOS ADICIONAIS

9 - CONDUTA MÉDICA: PRESCRIÇÃO

10 - EXAMES SOLICITADOS Á CRITÉRIO CLÍNICO: _____

11 - DATA DO RETORNO: _____

Data, assinatura e carimbo

APÊNDICE E – VISITA 3DATA: _____ **VISITA 3** ÀS: _____

ORIENTADORA: Profª Ana Carolina Contente Braga de Souza

CO – ORIENTADORA: Karem Míleo Felício

DISCENTES:

Djanes Sousa Cavalcante Filho

Scarlatt Sousa Reis

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____ Nº _____

Matricula a instituição _____

Atualização do contato _____

1 - HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS:

2 - SOBRE MEDICAÇÕES:

2.1 MEDICAÇÕES (não insulínicas) EM USO:

2.2 MEDICAÇÕES (insulínicas) PARA TRATAMENTO DO DIABETES.

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

3 - SOBRE EVENTO ADVERSO:

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

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

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

4 - SINAIS VITAIS.

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

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

Peso: _____ Kg.

Circunferência da cintura: _____

Circunferência do quadril: _____ Rc/q: _____

5 - EXAME FÍSICO.

6 - SOBRE O CONROLE GLICÊMICO:

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

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

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

7 - FOI COLETADO DE LABORATÓRIO

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

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

8 - SOBRE O CGMS (GUARDIAN®).

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

DIA E HORA DA INSTALAÇÃO: _____

DIA E HORA DA RETIRADA: _____

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

Laboratório Basal	Coleta de biorepositório	Vitamina D	Guardian

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

10 - COMENTÁRIOS ADICIONAIS.

11 - CONDUTA MÉDICA: PRESCRIÇÃO:

12 - EXAMES SOLICITADOS Á CRITÉRIO CLÍNICO:

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

Data, assinatura e carimbo

APÊNDICE F – VISITA 4

DATA _____

VISITA 4

ÁS: _____

ORIENTADORA: Profª Ana Carolina Contente Braga de Souza

CO – ORIENTADORA: Karem Míleo Felício

DISCENTES:

Djanes Sousa Cavalcante Filho

Scarlatt Sousa Reis

INICIAIS DO (A) PACIENTE: _____ N° _____

Matricula a instituição _____

Atualização do contato: _____

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

1.1 CHECAR TODOS OS PROCEDIMENTOS

2 - SOBRE A MEDICAÇÃO DO ESTUDO:

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

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

3 - COMENTÁRIOS E/OU PROCEDIMENTOS ADICIONAIS

Assinatura, carimbo e data

APÊNDICE G – FICHA DE DIAGNÓSTICO DE POLINEUROPATIA DIABÉTICA

DADOS DO PACIENTE			
Nome:	Sobrenome:		Idade:
Endereço:	Cidade:	Estado:	

INTENSIDADE DOS SINTOMAS (TSS) ESCORE TOTAL DE SINTOMAS (TOTAL SYMPTOMS SCORE)		
1. QUEIMAÇÃO	Sente queimação nas pernas e nos pés?	1. QUEIMAÇÃO:
2. DOR	Sente dor latejante forte, como facadas e alfinetadas, ou como choques, com aumento repentino de dor, durando segundos ou minutos, em seus pés ou pernas?	2. DOR:
3. DORMÊNCIA	Sente perda de sensibilidade ou sensação de “zona morta” como se estivessem anestesiadas, porém sem coceira nos pés ou nas pernas?	3. DORMÊNCIA:
4. PARESTESIA	Sente uma sensação de formigamento ou coceira, com adormecimento os pés ou das pernas?	4. PARESTESIA:
		TOTAL:

TABELA DE PONTUAÇÃO					
FREQUÊNCIA-RESPOSTAS	NENHUM	LEVE	MODERADA	SEVERA	
NUNCA	0	0	0	0	Nunca ou ocasionalmente significa que o sintoma não ocorre ou ocorre dentro de uma certa normalidade, não sendo significativo

OCASIONALMENTE	0	1	2	3	O sintoma ocorre ou está presente menos de 1/3(um terço) do tempo tanto na frequência total quanto em sua duração.Também se aplica aos sintomas que durem alguns segundos ou ocorrem apenas durante parte do dia ou da noite
FREQUENTEMENTE	0	1,33	2,33	3,33	O sintoma ocorre de 1/3 a 2/3 (um a dois terços) do tempo, tanto na frequência total quanto em sua duração. Também se aplica aos sintomas que durem alguns segundos ou ocorrem durante todo o dia e/ou noite
CONTINUAMENTE	0	1,66	2,66	3,66	O sintoma ocorre em mais de 2/3 (dois terços) do tempo, tanto na frequência total quanto em sua duração. Também se aplica aos sintomas que durem alguns segundos ou ocorrem durante todo o dia e/ou noite
	Não se percebe os sintomas	O paciente sente alguma dor ou outros sintomas, mas que não limitam ou interferem em suas atividades diárias, não demandando nenhum tratamento para seu controle	A dor os outros sintomas eventualmente interferem ou restringem as atividades diárias do paciente (sono; atividades profissionais; atividades sociais e/ou familiares) ou o paciente precisa de tratamento para o controle da dor.	A dor os outros sintomas frequentemente interferem ou restringem as atividades diárias do paciente (sono; atividades profissionais; atividades sociais e/ou familiares) ou o paciente precisa de tratamento para o	

ESCORE DE COMPROMETIMENTO NEUROPÁTICO – ECN (NEUROPATHY DISABILITY SCORE – NDS)

SENSIBILIDADE	PONTUAÇÃO	DIREITO	ESQUERDO
VIBRATÓRIA	(0) Presente (1) Reduzido/Ausente		
TÉRMICA	(0) Presente (1) Reduzido/Ausente		

DOLOROSA	(0) Presente (1) Reduzido/Ausente		
REFLEXO AQUILEU	(0) Presente (1) Reduzido/Ausente		
ECN TOTAL:			

Definição de Neuropatia Diabética Periférica (Boulton AJM, Gries FA, Jervell JÁ. Guidelines on the Diagnosis and Outpatient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. SPECIAL REPORT. Diabet. Med. 1998,15:508-514). A presença de sintomas e/ou sinais e disfunção os nervos periféricos em pessoas com diabetes, após a exclusão de outras causas.

POSSIBILIDADE DE INDICAÇÃO DE POLINEUROPATIA DIABÉTICA SEGUNDO ESTA METODOLOGIA:

TSS \geq 2 e NDS \geq 3

DIAGNÓSTICO (para preenchimento médico):

--

TRATAMENTO (para preenchimento médico – ver recomendações NEURALAD 2010):

--

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. NEURALAD 2010. Guía Práctica en el Manejo de la Polineuropatía Diabética- Associação Latino Americana de Diabétes. Revista da Associação Latino Americana de Diabétes Volume A. Suplemento nº1: Março 2010. 2. ZIEGLER, D. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study) *Diabetologia*, v. 38, n. 12, p. 1425-1433, 1995. 3. Young, M. J., Boulton, A. J. M., MacLeod, A. F., Williams, D. R. R., & Sonksen, P. H. (1993). A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36(2), 150-154.

APÊNDICE I – ARTIGO

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ALTAS DOSES DE VITAMINA D SOBRE A POLINEUROPATIA PERIFÉRICA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Djanes Sousa Cavalcante Filho³, Scarlatt Sousa Reis³, Karem Miléo Felício¹, Ana Carolina Contente Braga de Souza²

¹Professora Doutora da Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

²Professora Mestre da Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

³Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará.

RESUMO

Introdução: A polineuropatia periférica (PNP) é uma das principais causas de morbidade em pacientes com Diabetes Mellitus (DM). Estudos sugerem associação entre os níveis séricos de vitamina D (VD) e a presença e a gravidade da neuropatia periférica, contudo são poucos os trabalhos em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Os recursos terapêuticos para esta condição são limitados e a VD aparece como alternativa promissora e de baixo custo no tratamento desta complicação. **Objetivo:** avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a PNP em pacientes com DM1. **Método:** estudo prospectivo e intervencionista em 59 pacientes com DM1. Aqueles que tinham níveis de 25 OHD inferiores a 30 ng/mL receberam 10.000 UI/dia de colecalciferol, e os com níveis superiores a 30 ng/mL utilizaram 4.000 UI/dia. Os pacientes foram avaliados quanto a PNP, antes e após 12 semanas de administração oral de colecalciferol, por meio de duas ferramentas, os escores TSS (avaliação de sintomas) e NDS (avaliação de sinais). **Resultados e Discussão:** Detectamos que na amostra geral de 59 pacientes, 29 (49%) apresentavam pelo menos um dos escores de PNP alterados ($TSS \geq 2$ e/ou $NDS \geq 3$). Não observamos relevância estatística nos valores finais dos escores de PNP ao final do tempo de suplementação de colecalciferol ($NDS: 3,4 \pm 2,5$ versus $2,9 \pm 3$; $p=0,3$ e $TSS: 3,4 \pm 2,4$ versus $2,8 \pm 3$, $p=0,1$), apesar de não apresentar significância estatística, em um subgrupo de pacientes ($n=20$) foi observado melhora na pontuação de pelo menos um dos escores de PNP. **Conclusão:** Não conseguimos, neste estudo, determinar os possíveis marcadores envolvidos na melhora da PNP nestes pacientes. Nossos resultados sugerem que a suplementação de colecalciferol possa ser benéfica para um grupo específico de pacientes.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1; Polineuropatia periférica; Vitamina D

INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética (ND) é caracterizada pela presença de disfunção dos nervos do sistema nervoso periférico somático e autonômico em indivíduos

com Diabetes Mellitus (DM), após exclusão

de outras causas (SBD, 2018). Está entre as complicações crônicas mais comuns, afetando mais de 50% dos pacientes diabéticos, em especial aqueles com tempo de doença superior a 20 anos,

representando importante causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes (CRISTIAN e REMUS, 2018).

Estudos transversais sugerem associação entre os níveis séricos de vitamina D (VD) e a presença e a gravidade das neuropatias periféricas em pacientes com diabetes (ABDELSADEK, EL SAGHIER e RAHEEM, 2018; HANSEN et al., 2016; JUNG et al., 2016; MASER, LENHARD e POHLIG, 2015; ZUBAIR et al., 2013). Shehab et al. (2015) reportaram melhora nos escore de sintomas de neuropatia após suplementação de vitamina D em estudo prospectivo (placebo-controlado) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Desta forma, é importante que ensaios clínicos longitudinais sejam realizados para que se observe o comportamento da PNP em pacientes diabéticos após a suplementação de VD. Além disso, não existem estudos clínicos prospectivos que avaliem a suplementação de VD na neuropatia diabética em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) (OZUGUZ et al., 2016). O nível ideal de suplementação de vitamina D não está bem estabelecido nesta população e ainda não foi elucidada a hipótese de que a elevação dos níveis de 25OHD para valores constantes e normais por um período

prolongado, independente da variabilidade do ensaio, teria um possível efeito terapêutico na PNP.

OBJETIVO

Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a polineuropatia diabética periférica (PNP) em pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

MÉTODOS

Estudo longitudinal, com 2 grupos paralelos, que avaliou a polineuropatia periférica de pacientes diabéticos tipo 1 do serviço ambulatorial de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) - UFPA no período de agosto de 2017 a dezembro de 2018 a ser realizado em 4 etapas (visitas).

Os pacientes foram pré-selecionados via contato telefônico ou após o atendimento ambulatorial sendo então convidados a participar comparecendo em jejum na visita de triagem, sob agendamento prévio.

Na visita de triagem, inicialmente realizou-se a leitura do TCLE para os pacientes, manifestando o caráter voluntário do estudo, e posterior assinatura e entrega da cópia para o participante. Foram inclusos no estudo pacientes diabéticos tipo 1 com idade

entre 12 e 50 anos em acompanhamento regular com endocrinologista, que realizam tratamento com insulina basal e/ou insulina ultrarrápida e/ou rápida em dose estável (variação de até 10%). Foram excluídos aqueles pacientes com história prévia de doenças do metabolismo ósseo e hepatopatia, descontrole glicêmico, níveis anormais de creatinina, em reposição de vitamina D ou cálcio e mulheres grávidas ou em lactação.

Os pacientes serão submetidos aos seguintes procedimentos após verificação dos critérios de inclusão e exclusão e obtenção de TCLE: Preenchimento do Questionário de Visita 01 (triagem) Exame Físico geral e antropometria Coleta de material (sangue total) para realização de outras análises: 25(OH)D (HPLC), hemoglobina glicada (HPLC); Coleta de urina para microalbuminúria em amostra isolada (UACR).

O diagnóstico de polineuropatia diabética foi obtido por meio de avaliação do escore total de sintomas (Total Symptoms Score- TSS) e do escore de comprometimento neuropático (Neuropathy Disability Score – NDS).

A visita 2 ocorreu em até 14 dias após a primeira visita. Com os devidos resultados dos exames solicitados, para fins de análise dos dados, as dosagens de

vitamina D foram divididas nos seguintes intervalos, conforme proposto pela Endocrine Society: ≤ 20 ng/dl; 21-29ng/dl e ≥ 30 ng/dl. Essa divisão segue a proposta por Holick (2011) que definiu valores acima de 30ng/dl de 25-OH-vitamina D como normais; valor entre 21-29ng/dl como insuficiência; e abaixo de 20ng/dl como deficiência.

Os pacientes foram randomizados de acordo com seus níveis de 25(OH)D e instruídos a tomar diariamente, de preferência no mesmo horário, 4000 UI/dia de colecalciferol (para aqueles com a 25(OH)D entre 30 e 60 ng/ml) ou 10000UI/dia (para aqueles com a 25(OH)D menor que 30 ng/ml) durante um período de 12 semanas.

Os pacientes que apresentaram micro ou macroalbuminúria e sem contraindicação ou que não estavam em uso de IECA ou BRA, iniciaram uma dessas classes de anti-hipertensivos na dose adequada de acordo com o investigador, e repetiram os exames de albuminúria após 4 semanas para então serem incluídos no estudo.

A visita 3 ocorrerá até 12 semanas após a randomização com uma janela de 14 dias. Nesta visita os pacientes terão os mesmos procedimentos da visita de triagem realizados novamente e terão a opção de participar de uma fase de extensão de 12

semanas. Nesta os pacientes seguirão as mesmas orientações dadas na visita de triagem. Só poderão participar desta fase pacientes que permaneçam com níveis de a 25(OH)D menores que 30 ng/ml ou entre 30 e 40 ng/ml). Os primeiros receberão 10000UI/dia de colecalciferol e o restante dos pacientes receberá 4000 UI/dia durante um período de mais 12 semanas.

A visita 4 foi realizada em até 14 dias após a penúltima visita com o intuito de checar os procedimentos até então realizados, organizar os resultados dos exames e então suspender a vitamina D.

Para realizar a comparação das variáveis não normalmente distribuídas o teste de Mann-Whitney foi utilizado para testar as diferenças entre os dois grupos. O teste de Wilcoxon foi utilizado

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do estudo 59 indivíduos com DM1, com média de idade de $27,8 \pm 10,6$ anos e duração do diabetes de $11, 8 \pm 7,8$ anos. As demais características clínicas e laboratoriais basais desses pacientes estão descritas na TABELA 1.

É importante destacar que a maioria dos pacientes do nosso ensaio apresentavam baixos níveis séricos de VD, com uma prevalência de 74,57% na

para comparar, os mesmos grupos antes e após o período de acompanhamento. Para todas as variáveis com distribuição normal, o teste t Student não pareado foi utilizado para a comparação entre dois grupos e teste t Student pareado será utilizado para a comparar os mesmos grupos antes e depois. Para a análise de correlação, os coeficientes de correlação (Pearson ou Spearman) foram calculados. Modelos de regressão múltipla e/ou linear foram montados para a avaliar a influência dos níveis de 25OHD. O valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todos os cálculos foram feitos com um programa disponível comercialmente, SigmaStat 3.5 (Jandel Scientific Corporation, Chicago, Illinois).

amostra geral, confirmando que a hipovitaminose D é altamente prevalente em populações com DM, conforme descrito por ALAM et al. (2012).

Detectamos que na amostra geral de 59 pacientes, 29 (49%) apresentavam pelo menos um dos escores de PNP alterados ($TSS \geq 2$ e/ou $NDS \geq 3$). Dentre estes pacientes 24 (40,68%) apresentavam sintomas de PNP ($TSS \geq 2$) e 16 (27,12%) apresentavam sinais de comprometimento neuropático ($NDS \geq 3$). Tal resultado é superior ao encontrado no estudo EURODIAB

IDDM Complications Study (1999), o qual analisou a prevalência de complicações crônicas em pacientes jovens com DM em 16 países europeus (28%), e aproxima-se da encontrada em pacientes com DM2 (50%) reportada por Cristian e Remus (2018) em estudo na Romênia.

Houve variação significativa apenas nos níveis de 25OHD, mais elevados ao final do estudo como esperado ($25,5 \pm 5$ versus 54 ± 19 , $p < 0,001$), demonstrando adesão dos pacientes ao protocolo (TABELA 2). Adicionalmente, não observamos relevância estatística nos escores de PNP ao final do tempo de suplementação de colecalciferol (NDS: $3,4 \pm 2,5$ versus $2,9 \pm 3$; $p=0,3$ e TSS: $3,4 \pm 2,4$ versus $2,8 \pm 3$, $p=0,1$) (TABELA 2).

No final do estudo, apesar de não apresentar significância estatística, em um subgrupo de pacientes ($n=20$) foi observado melhora na pontuação de pelo menos um dos escores de PNP. Para definição de melhora clínica, consideramos no NDS mudança na classificação de intensidade dos sinais neuropáticos e para o TSS qualquer redução na pontuação dos sintomas. Sendo tal diminuição mais evidente nos pacientes com sintomas de neuropatia, nos quais houve discreta melhora na

pontuação do escore TSS em 75% dos casos ($n=15$), enquanto que nos pacientes com sinais de comprometimento neuropático apenas 25% ($n=5$) apresentaram melhora na intensidade do escore NDS.

Tal fato é congruente com o estudo de Potkoff et al. (2003), que sugere que a correção da deficiência de VD pode resultar em aumento do limiar da dor. Além disso um estudo experimental em ratos demonstrou efeito analgésico dose dependente do calcitriol (NASIRINEZHAD, RAMEZANIAN e SADEGHI, 2011). Diversos autores também reportaram redução da intensidade dos sintomas neuropáticos após tratamento com vitamina D (BASIT et al., 2016; BELL et al., 2012; GHADIRI-ANARI et al. 2019). Lee e Chen (2008) administraram 2000 unidades de colecalciferol por 3 meses a 51 pacientes com DM2 e hipovitaminose D observando uma redução nos escores de dor (escala analógica visual), sugerindo um efeito analgésico da VD sobre a neuropatia dolorosa.

Para uma melhor interpretação desses resultados e dos efeitos da vitamina D sobre os sinais e/ou sintomas de PNP, dividimos os pacientes em dois grupos: grupo 1 – indivíduos com melhora na pontuação dos escores ($n=$

20), e grupo 2 – indivíduos sem redução na pontuação dos escores ao final da suplementação com colecalciferol (n=9). Na análise pós-hoc nestes pacientes, não foi encontrada diferença significativa na

idade, duração do DM, dose de insulina total, basal e prandial, IMC, PAS, PAD e HbA1C entre os grupos 1 e 2 (TABELA 3).

TABELA 1- Características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes.

Características	Total (N = 59) Média ± DP
Idade (anos)	27,8 ± 10,6
Sexo (F/M)	31/28
Duração do DM (anos)	11,8 ± 7,8
Dislipidemia (sim/não)	16/43
HAS (sim/não)	8/51
Nefropatia (sim/não)	19/40
Retinopatia (sim/não)	9/50
Tabagismo (sim/não)	10/49
Etilismo (sim/não)	21/38
IMC (kg/ m²)	24 ± 4,3
PAS (mmHg)	113,6 ± 15,5
PAD (mmHg)	68,9 ± 11,1
FC (bpm)	82,4 ± 13,6
C/Q	4,1 ± 16,6
ITB	0,9 ± 0,1
Insulina total (UI)	59,2 ± 26
25 OH D (ng/dl)	26,1 ± 8,7
Classe 0/1/2*	15/30/14
HbA1c (%)	9,6 ± 2,4
Glicemia de jejum (mg/dl)	167,5 ± 90,3
CT (mg/ dl)	173,3 ± 41,5
HDL (mg / dl)	52,5 ± 40,2
LDL (mg/ dl)	104,4 ± 31,2
Triglicerídeos (mg / dl)	102,5 ± 58,8
Não-HDL (mg/ dl)	125,9 ± 39,9
Creatinina (mg/ dl)	0,79 ± 0,3
TSH (UI/ml)	2,1 ± 1,5

*Classe 0 = Pacientes com nível de 25 OH D \geq 30 ng/mL, 1 = nível de 25 OH \geq 20 e $<$ 30 ng/mL, 2 = nível de 25 OH $<$ 20 ng/mL. C/Q= Relação cintura-quadril. PAS = Pressão arterial sistólica. PAD= Pressão arterial diastólica. ITB= Índice tornozelo-braquial. FC= Frequência cardíaca. HbA1C= Hemoglobina glicada. PCR= Proteína C reativa. NS= Não significativo.

TABELA 2 - Características clínico-laboratoriais dos pacientes sinais e/ou sintomas de PNP antes e depois da administração de colecalciferol.

Variável (N=29)	Antes	Depois	p-valor
	Média ± DP	Média ± DP	
Sexo (homem/mulher)	14/15	-	-
Idade (anos)	32 ± 12	-	-
Duração de diabetes (anos)	13 ± 8,2	-	-

Peso (kg)	60,4 ± 16	60,8 ± 16	NS
IMC (kg/m²)	23,3 ± 4,6	23,5 ± 5	NS
PAS (mmHg)	112,3 ± 18,7	109,2 ± 17,3	NS
PAD (mmHg)	69 ± 11,8	68 ± 11,8	NS
HbA1c (%)	9,4 ± 2,2	9,6 ± 2,6	NS
Dose de insulina basal (UI)	32,4 ± 14,6	33 ± 15,3	NS
Dose de insulina prandial (UI)	20,9 ± 11,5	22,2 ± 10,9	NS
Dose de insulina total (UI)	51,8 ± 25,9	56,8 ± 23,6	NS
25OHD (ng/ dl)	25,5 ± 5	54 ± 19	P <0,001
Status de 25 OHD (0/1/2) *	5/20/4	26/3/0	P <0,001
Colesterol total	181,8 ± 46,9	175,4 ± 60,8	NS
HDL	48,2 ± 12,6	44,5 ± 9	NS
LDL	113,3 ± 35,9	112,5 ± 64,1	NS
Triglicerídeos	100,5 ± 67,3	113,8 ± 68,5	NS
Não-HDL	134,7 ± 49,2	126,5 ± 64,3	NS
Creatinina	0,76 ± 0,30	0,8 ± 0,3	NS
Escore TSS	3,4 ± 2,4	2,8 ± 3	NS
Escore NDS	3,4 ± 2,5	2,9 ± 3	NS

*Classe 0 = Pacientes com nível de 25 OH D ≥ 30 ng/mL, 1 = nível de 25 OH ≥ 20 e < 30 ng/mL, 2 = nível de 25 OH < 20 ng/mL

Fonte: Protocolo de pesquisa

TABELA 3 – Pacientes com sinais e/ou sintomas de PNP pelo NDS ou TSS divididos segundo melhora nesses parâmetros.

Variáveis	Com melhora (N = 20)		Sem melhora (N = 9)		p-valor
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Idade (anos)	29,4 ± 11,5	-	37,2 ± 11,9	-	NS
Duração DM (anos)	13,8 ± 8,9	-	13,8 ± 7,3	-	NS
Insulina total (UI)	48,9 ± 25,9	54,4 ± 25,5	63,1 ± 27,2	57 ± 23,3	NS
Insulina basal (UI)	29,2 ± 14,9	29,5 ± 15,3	38 ± 15,6	36,3 ± 13,9	NS
Insulina prandial (UI)	19,7 ± 12,7	22,9 ± 12,7	24,7 ± 10,1	22 ± 9,6	0,05
IMC (kg/m²)	22,7 ± 4,2	23 ± 5	24,6 ± 5,4	24,9 ± 5,7	NS
PAS (mmHg)	111,3 ± 16,7	107 ± 16,7	114,7 ± 20,7	116,4 ± 18	0,05*
PAD (mmHg)	66,8 ± 9,8	67,1 ± 12,4	73,3 ± 13,3	70,8 ± 9,5	NS
HbA1C (%)	9,5 ± 2,5	10,1 ± 2,9	9,1 ± 1,5	8,6 ± 1,5	0,05*
25(OH)VD (ng/ml)	25,9 ± 6,6	58,5 ± 26,7	24,6 ± 6,8	45 ± 13,3	<0,001*0,05 **

* p < 0,05 pré vs pós (com melhora)

** p < 0,05 pré vs pós (sem melhora)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Nos pacientes do grupo 1, ao final do estudo, verificou-se redução significativa da pressão arterial sistólica ($111,3 \pm 16,7$ versus 107 ± 16 mmHg, $p < 0.05$) e aumento nos níveis de 25OHD ($25,9 \pm 6,6$ versus $58,5 \pm 26,7$ ng/ml, $p < 0,001$). Adicionalmente, observou-se aumento da hemoglobina glicada ($9,5 \pm 2,5$ versus $10,1 \pm 2,9$, $p < 0.05$) e elevação nas doses de insulinas prandiais ($19,7 \pm 12,7$ versus $22,9 \pm 12,7$, $p < 0.05$) (TABELA 3).

Uma relação inversa entre níveis de VD e valores pressóricos é sugerida em alguns trabalhos (FORMAN et al., 2008). O complexo VD - VDR parece atuar como um fator de regulação negativo sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, no aparelho justa-glomerular em diabéticos, podendo exercer efeitos positivos sobre o comportamento da pressão arterial (LI et al., 2004). Ademais, um estudo transversal incluindo 8.155 pacientes pré-hipertensos e hipertensos que utilizaram doses de VD em média de 4.000 UI diárias sugeriu relação entre redução nos níveis pressóricos e a suplementação de VD (MIRHOSSEINI et al., 2017). Queiroz (2018) em tese de mestrado sugere uma associação entre a suplementação de altas doses de VD e redução da PA matutina em pacientes com diabetes mellitus tipo 1

normotensos. Portanto é possível que a suplementação de altas doses de colecalciferol em nosso estudo tenha influenciado na queda da pressão arterial sistólica.

Nosso estudo detectou piora do controle glicêmico após suplementação de colecalciferol, no subgrupo que apresentou redução no escore de PNP. Apesar de inesperado, tal achado foi reportado em outros trabalhos. Bizzarri et al. (2010) realizaram um estudo semelhante com 34 pacientes, não evidenciando um efeito benéfico na HbA1c. Além disso, Pitocco et al. (2006), em um estudo controlado com suplementação de vitamina D em 70 pacientes com quatro semanas de diagnóstico de DM1, mostraram não haver melhora no peptídeo-C e HbA1C.

CONCLUSÃO

No presente trabalho não encontramos melhora significativa na PNP em pacientes com DM1 suplementados com altas doses de vitamina D. Entretanto observamos que um subgrupo de pacientes apresentou redução na pontuação dos escores de sinais e/ou sintomas ao final do ensaio clínico, sugerindo que a suplementação de colecalciferol possa ser benéfica para um grupo específico de pacientes. Não

conseguimos, neste estudo, determinar os possíveis marcadores envolvidos na melhora da PNP nestes pacientes. Contudo detectou-se decréscimo significativo na pressão arterial sistólica, no subgrupo que apresentou melhora ao fim do tratamento. Sugerimos que a realização da análise de biomarcadores genéticos pode ser útil para identificar os pacientes que seriam beneficiados com a administração de colecalciferol.

REFERÊNCIAS

- ABDELSADEK, S.E.; EL SAGHIER, E.O.; RAHEEM, S.I.A. Serum 25 (OH) vitamin D level and its relation to diabetic peripheral neuropathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. **The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery**, v. 54, n. 1, p. 36, 2018.
- ALAM, U. et al. Marked vitamin D deficiency in patients with diabetes in the UK: ethnic and seasonal differences and an association with dyslipidaemia. **Diabetic Medicine**, v. 29, n. 10, p. 1343-1345, 2012.
- CRISTIAN, A.B.; REMUS, A.P. Diabetic Neuropathy Prevalence and Its Associated Risk Factors in Two Representative Groups of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients from Bihor County. **Mædica**, v. 13, n. 3, p. 229, 2018.
- EURODIAB. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I, The EURODIAB Substudy 1 Study Group. **Diabetologia**, v. 42, p. 51–54, 1999.
- HANSEN, C.S. et al. High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with Type 1 and Type 2 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 3, p. 364-371, 2017.
- JUNG, C.H. et al. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. **Nutrition Research**, v. 36, n. 2, p. 117–124, 2016.
- MASER, R.E.B.; LENHARD, M.J.C.; POHLIG, R.T. **Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes**. *Endocrine Practice*, v. 21, n. 2, p. 174–181, 2015.
- MIRHOSSEINI, N.; VATANPARAST, H.; KIMBALL, S. M. The Association between Serum 25(OH)D Status and Blood Pressure in Participants of a Community-Based Program Taking Vitamin D Supplements. **Nutrients**, v. 9, n. 11, 2017.

NASIRINEZHAD, F.; RAMEZANIAN, E.; SADEGHI, M. Concentration-Effect Relationship of Intravitreal Administration of 1, 25 (OH) 2-Vitamin D in a Chronic Constriction Model of Neuropathic Pain. **Basic and Clinical Neuroscience**, v. 2, n. 3, p. 43-50, 2011.

SHEHAB, D. et al. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes?. **Diabetic medicine**, v. 29, n. 1, p. 43-49, 2012.

SHEHAB, D. et al. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. **Medical Principles and Practice**, v. 24, n. 3, p. 250-256, 2015.

ZUBAIR, M. et al. 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and diabetic foot ulcer: Is there any relationship? **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 7, n. 3, p. 148–153, 2011.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP



TERMO DE APROVAÇÃO

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

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

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

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

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

Situação: **Aprovado.**

Belém, 13 de Janeiro de 2012.

Ana Calábria
 Prof. Dr. João Soares Felício

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

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



EBSERH
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO FEDERAL



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



Carta nº. 001/2017/CEP/HUJBB

Belém, 25 de abril de 2017.

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 5.0** de 08 de abril de 2017, 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 visa:

A - Inclusão dos seguintes autores: Bruna Eduarda Peres Maciel Castro, Djanes Sousa Cavalcante Filho, Savio Diego do Nascimento Cavalcante e Scarlatt Sousa Reis.

A.1- Os alunos Bruna Eduarda Peres Maciel Castro e Savio Diego do Nascimento Cavalcante serão autores do subprojeto: "Vitamina D e Retinopatia Diabética em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1".

A.2 - Os alunos Djanes Sousa Cavalcante Filho e Scarlatt Sousa Reis serão autores do subprojeto: "Influência da suplementação de vitamina D na neuropatia autonômica cardiovascular e polineuropatia periférica em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1".

B - Criação do seguinte subprojeto: "Vitamina D e Retinopatia Diabética em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1" e "Influência da suplementação de vitamina D na neuropatia autonômica cardiovascular e polineuropatia periférica em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1" sob responsabilidade do professor João Felício e da professora Karem Miléo Felício.

C - Inclusão do seguinte parágrafo na metodologia para melhor esclarecimento do procedimento da visita 1, caso o paciente apresente microalbuminúria e não esteja em uso de tratamento com Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas do Receptor da Angiotensina (BRA) – Caso o paciente apresente micro ou macroalbuminúria e não tenha nenhuma contraindicação ou já esteja em uso de IECA ou BRA, estes devem ser iniciados na dose adequada de acordo com o investigador e os exames de albuminúria devem ser repetidos após 4 semanas para realização da inclusão no estudo.

2 – Justificativa da Emenda:

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



EBSERH
HOSPITALS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS



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



2.1 A inclusão dos autores Bruna Eduarda Peres Maciel Castro e Savio Diego do Nascimento Cavalcante é justificada pela sua participação na realização e aprovação do subprojeto: "Vitamina D e Retinopatia Diabética em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1", como parte do projeto "Influência da suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com Diabetes tipo 1".

2.2 A inclusão dos autores Djanês Sousa Cavalcante Filho e Scarlatt Sousa Reis é justificada pela sua participação na realização e aprovação do subprojeto: "Influência da suplementação de vitamina D na neuropatia autonômica cardiovascular e polineuropatia periférica em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1", como parte do projeto: "Influência da suplementação de vitamina D no controle e variabilidade glicêmica em pacientes com Diabetes tipo 1".

2.3 Necessidade de esclarecimento sobre uso prévio de IECA ou BRA em relação a inclusão no protocolo.

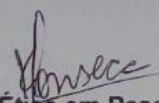
Tal emenda solicita a análise e aprovação para tais subprojetos com a inclusão de seus respectivos autores. Por estar de acordo com a Resolução nº 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil, este Colegiado manifesta-se pela **Aprovação da Emenda**.

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

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

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

Belém, 25 de abril de 2017


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