



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1

Nara Lima de Queiroz

Salvador (Bahia)
Março, 2017

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionadas pelo autor

Queiroz, Nara Lima de

Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 / Nara Lima de Queiroz. -- Salvador, 2017.

47 f.

Orientador: Luís Fernando Fernandes Adan.

TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2017.

1. Vitamina D. 2. Retinopatia diabética, 3. Diabetes mellitus tipo 1. I. Adan, Luís Fernando Fernandes. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1

Nara Lima de Queiroz

Professor orientador: **Luís Fernando Fernandes Adan**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina

Salvador (Bahia)
Março, 2017

Monografia: *Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1*, de **Nara Lima de Queiroz**.

Professor orientador: **Luís Fernando Fernandes Adan**

COMISSÃO REVISORA:

- **Luís Fernando Fernandes Adan** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Crésio de Aragão Dantas Alves**, Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Paulo Afonso Batista Santos**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 15 de março de 2017.

Aos Meus Pais, **Iza e Márcio**

EQUIPE

- Nara Lima de Queiroz, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: naralqueiroz@hotmail.com;
- Luís Fernando Fernandes Adan, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Flávia Resedá Brandão, Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia/SESAB;
- Lívia Leite, Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia/SESAB e
- Roberto José Meyer Nascimento, Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

- Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu professor orientador, Doutor Luís Fernando Fernandes Adan, pelo constante apoio e importantes ensinamentos, sem os quais não seria possível desenvolver esse trabalho.
- ◆ Aos Doutores Crésio de Argão Dantas Alves e Paulo Afonso Batista Santos, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pelas importantes contribuições e pela disponibilidade.
- ◆ Aos profissionais do Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia, em especial a Flávia Resedá Brandão, a Lívia Leite, a Arabela Leal, a Tessa Mattos, aos residentes, à equipe do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico e à equipe do Laboratório, pelo apoio e colaboração na realização da coleta de dados.
- ◆ À equipe do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, pelo apoio e realização dos exames de dosagem de vitamina D, em particular, ao Prof. Roberto Meyer.
- ◆ À Profa. Ana Luiza Queiroz Vilasbôas, pela contribuição na metodologia do trabalho e pelo apoio e disponibilidade.
- ◆ Ao colega Elzo Júnior, pela contribuição na metodologia do trabalho e ao colega Nestor Piva, pela contribuição no *summary* do trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS E GRÁFICOS	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	11
IV.1. Desenho do estudo	11
IV.2. População do estudo	11
IV.3. Tamanho amostral	11
IV.4. Coleta de dados e variáveis	12
IV.5. Métodos de análises de dados	13
V.6. Aspectos éticos	13
V. RESULTADOS	15
VI. DISCUSSÃO	20
VII. CONCLUSÕES	24
VII. <i>SUMMARY</i>	25
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
X. ANEXOS	30
ANEXO 1. Parecer substanciado do CEP	30
ANEXO 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	35
ANEXO 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o representante legal do menor	37
ANEXO 4. Termo de Assentimento	39
ANEXO 5. Questionário	41

ÍNDICE DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELAS

TABELA 1: Características clínicas dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. **15-16**

TABELA 2: Características clínicas dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 com ou sem retinopatia diabética. **17**

GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Relação entre vitamina D e hemoglobina glicada. **18**

GRÁFICO 2: Relação entre vitamina D e tempo de duração de diabetes *mellitus* tipo 1. **19**

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ADA	Associação Americana de Diabetes
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
RD	Retinopatia diabética
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
1,25(OH)₂D	1,25-dihidroxivitamina D
CEDEBA	Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
HbA1c	Hemoglobina glicada
IMC	Índice de massa corpórea

I. RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO DE VITAMINA D E RETINOPATIA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1.

Introdução: Retinopatia diabética (RD) é uma das mais temidas complicações do diabetes e uma das principais causas de cegueira irreversível no mundo. Estudos em animais têm demonstrado efeitos protetores da vitamina D na RD, o que sugere a hipótese de que a deficiência de vitamina D pode estar envolvida no processo da retinopatia. Entretanto, são poucos os estudos que avaliam a associação entre concentração de vitamina D e RD em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). **Objetivo:** Avaliar se existe associação entre deficiência de vitamina D e retinopatia em indivíduos com DM1. **Metodologia:** Estudo de corte transversal cuja amostra foi formada por pacientes com DM1. Os pacientes foram divididos em dois grupos a partir do diagnóstico de RD pelo exame de fundo de olho: (1) sem RD e (2) com RD. A deficiência de vitamina D foi definida como níveis de 25(OH)D < 20 ng/mL. Dados antropométricos, gênero, idade, tempo de duração do DM1, dosagens de hemoglobina glicada (HbA1c), lipidograma e função renal também foram avaliados. **Resultados:** Dos 40 pacientes com DM1, 16 pacientes (40%) apresentaram RD e 4 pacientes (10%), deficiência de vitamina D. A proporção de pacientes com deficiência de vitamina D foi maior no grupo dos pacientes com RD (12,5%) em relação ao grupo dos pacientes sem RD (8,33%). Entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,67$). **Discussão:** O achado do presente estudo diverge de dados da literatura, na qual a maioria dos estudos sugere uma associação significativa entre RD e deficiência de vitamina D. A vitamina D parece inibir o desenvolvimento e progressão da RD através de sua ação anti-inflamatória e antiangiogênica. Entretanto, ainda existem poucos estudos sobre o tema e a maioria deles é do tipo corte transversal, o que impede que seja estabelecida uma relação causal entre deficiência de vitamina D e RD. **Conclusões:** No presente estudo, limitado pelo pequeno número de pacientes incluídos, não foi encontrada associação significativa entre deficiência de vitamina D e retinopatia em pacientes com DM1. O papel da vitamina D na patogênese da RD ainda não está claro, sendo necessários mais estudos, principalmente longitudinais e intervencionistas, para esclarecer essa relação.

Palavras-chaves: 1. Vitamina D; 2. Retinopatia diabética; 3. Diabetes *mellitus* tipo 1.

II. OBJETIVOS

II.1.Primário: Avaliar se existe associação entre deficiência de vitamina D e retinopatia em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1.

II.2. Secundários:

- Analisar a relação entre a concentração de vitamina D e os níveis de hemoglobina glicada em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1.
- Investigar a relação entre a concentração de vitamina D e o tempo de duração do diabetes *mellitus* tipo 1 em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Diabetes *mellitus* (DM) é um conjunto de distúrbios metabólicos de grande relevância e suas complicações, morbidade e mortalidade são questões significativas na saúde pública. Esses distúrbios metabólicos têm em comum a hiperglicemia, que pode ser consequência tanto de defeitos na ação da insulina quanto na secreção desse hormônio ou defeitos em ambas. Atualmente, a estimativa é que existam 382 milhões de pessoas com DM e a projeção é que esse número alcance 471 milhões em 2035¹. Além disso, DM é a quinta principal causa de morte no mundo, sendo responsável por 5,2% de todos os óbitos no início do século XXI¹. Em relação à carga de doença, que é uma forma de quantificar o impacto de uma doença através dos anos de vida perdidos por morte prematura e por incapacidade, o DM se apresenta na oitava posição entre as doenças no mundo¹. Os custos diretos com DM variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual de saúde de um país¹.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA), DM pode ser classificado em quatro categorias: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 (caracterizado por resistência à insulina e defeito progressivo na secreção de insulina), diabetes gestacional (diabetes diagnosticado durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação) e outros tipos específicos de diabetes (causados, por exemplo, por defeitos genéticos na ação da insulina ou na função das células beta, por doenças do pâncreas exócrino ou por drogas)². O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é caracterizado por deficiência de insulina decorrente da destruição das células beta pancreáticas. Geralmente, essa destruição é causada por um distúrbio de autoimunidade, mas também podem existir casos nos quais não se sabe a causa, sendo referidos como DM1 idiopático. O DM1 representa 5 a 10% dos casos de DM e apresenta incidência de 7,6 por 100 mil habitantes com menos de 15 anos no Brasil, sendo que a incidência vem aumentando na população com menos de 5 anos de idade¹.

Geralmente, as crianças com DM1 se apresentam com poliúria, polidipsia e, ocasionalmente, com cetoacidose diabética. Os adultos podem ter um quadro clínico variável e podem não apresentar os sintomas típicos vistos em crianças. Entretanto, o diagnóstico pode ser difícil em qualquer faixa etária e alguns pacientes não podem ser claramente classificados em DM1 ou diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). As manifestações clínicas e a progressão da doença podem variar muito nos dois tipos de diabetes e o diagnóstico se torna mais claro com o transcorrer da doença².

As complicações tardias do DM incluem as complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e as macrovasculares (principalmente, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana) e todas elas contribuem para significativa morbi-mortalidade do diabetes³. Muitos estudos têm demonstrado que a hiperglicemia e a duração do diabetes são os principais determinantes dos danos aos vasos^{3,4,5}. O número das complicações microvasculares crônicas está aumentando significativamente e elas também estão sendo diagnosticadas em crianças e adolescentes com duração de mais de 5 anos de DM1. Nesses grupos, a progressão das complicações é geralmente mais rápida e o impacto da doença é ainda maior, podendo levar a incapacidade já no início da vida adulta⁴.

Uma das complicações mais comuns do DM é a retinopatia diabética (RD), que é uma das principais causas de cegueira irreversível em pessoas adultas em fase produtiva e é responsável por 12% dos novos casos de cegueira legal (casos nos quais a redução da acuidade visual impede a realização das atividades de trabalho)^{1,6}. A estimativa é que existam cerca de 2 milhões de brasileiros com RD, sendo que 90% dos pacientes com DM1 desenvolvem algum grau de retinopatia após 20 anos de doença¹. Um estudo demonstrou que 25% das crianças com DM1 desenvolvem RD em 5 anos de duração da doença e que essa prevalência aumenta para 60% após 10 anos e 80% após 15 anos⁴. Ao mesmo tempo, é preciso ter em mente que o risco de cegueira pela RD pode ser diminuído a menos de 5% se o diagnóstico da complicação for feito precocemente e se o tratamento for realizado de forma adequada antes do aparecimento de lesões irreversíveis. Dessa forma, é fundamental que o paciente diabético tenha um acompanhamento oftalmológico regular¹.

De acordo com a classificação internacional, a RD pode ser classificada em não proliferativa leve (apenas a presença de microaneurismas); não proliferativa moderada (presença de achados intermediários entre a leve e a grave); não proliferativa grave (presença de um dos três achados: mais de 20 hemorragias retinianas em cada um dos quadrantes retinianos; ensalsichamento venoso em dois quadrantes ou microanormalidades vasculares intrarretianas em um quadrante) e proliferativa (presença de novos vasos e/ou hemorragia)^{1,7}. O tipo de RD que está mais associado à perda visual é a RD proliferativa e a estimativa é que 50% dos pacientes sem tratamento evoluam para cegueira em cinco anos. O edema macular pode estar presente em qualquer uma das formas de RD e é uma importante causa de perda visual. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2014-2015) e a Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (2010), a

fotografia de fundo do olho é considerado um bom método para diagnóstico de RD, o paciente com DM1 deve iniciar acompanhamento com oftalmologista com 5 anos de doença e o intervalo entre os exames deve ser anual¹.

Já está bem estabelecido que o tempo longo de duração do DM e o baixo controle glicêmico são os principais fatores de risco para RD^{1,8}. Entretanto, os mecanismos detalhados da fisiopatologia e outros fatores de riscos para RD ainda não foram totalmente esclarecidos⁸. Hipertensão, doença cardiovascular, perfil lipídico e obesidade têm apresentado associações discutíveis em diferentes estudos, sendo apontados como possíveis fatores de risco para RD. Mais recentemente, também tem sido estudada a possibilidade de associação entre RD e deficiência de vitamina D⁶.

A deficiência de vitamina D é também um problema de saúde pública e estima-se que sua prevalência seja de 1 bilhão de pessoas no mundo⁹. A deficiência dessa vitamina acomete pessoas de todas as idades, raças, regiões geográficas e classes econômicas¹⁰. No Brasil, estudos demonstraram uma prevalência de baixas concentrações de vitamina D que variam de 40% a 83% a depender da faixa etária¹¹. Entretanto, ainda não existe consenso sobre o ponto de corte que define a deficiência de vitamina D¹². Um dos critérios mais utilizados é o do *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, que define a deficiência de vitamina D como concentração de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) menor do que 20 ng/mL; a insuficiência como 25(OH)D entre 21 ng/mL e 29ng/mL e concentração de 30 ng/mL ou mais como indicativo de suficiência dessa vitamina^{13,14}. Existe também um critério mais recente do *Global Consensus for Nutritional Rickets*, publicado em 2016, por 11 associações médicas internacionais, que estabelece a deficiência da vitamina D como concentrações de 25(OH)D menores do que 12 ng/mL, a insuficiência situa-se entre 12 ng/mL e 20 ng/mL e a suficiência como concentrações maiores do que 20 ng/mL^{12,15}. Esse novo Consenso, certamente irá contribuir para a redução da “pandemia” mundial de hipovitaminose D.

A vitamina D é um hormônio esteróide circulante que tem a luz solar como a principal fonte para sua síntese. Apenas uma pequena parte da vitamina D tem origem na dieta, como em alguns peixes gordurosos com vitamina D₃ e em alguns fungos comestíveis que possuem vitamina D₂. As ondas da radiação ultravioleta B (UV-B) iniciam a produção da vitamina D na epiderme a partir da transformação do 7-deidrocolesterol em vitamina D₃ (coleciferol). No fígado, a vitamina D₃ é convertida em 25(OH)D (calcidiol), que é principal forma circulante e o melhor indicador dos níveis de vitamina D. A 25(OH)D é transformada no rim em 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) (calcitriol), que é a forma

biologicamente ativa. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ age amplamente no corpo a partir do receptor nuclear de vitamina D (VDR), que é encontrado em muitas células do organismo^{10,11,16}.

A vitamina D é classicamente conhecida pelo seu papel na regulação da homeostase do cálcio e fósforo e do osso. Sua deficiência causa raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos^{8,17,18}. Entretanto, estudos recentes têm demonstrado outros papéis, não tradicionais, dessa vitamina na patogênese de várias doenças, como câncer (incluindo câncer de mama, de próstata e melanoma cutâneo) e doenças autoimunes, infecciosas, cardiovasculares e respiratórias^{8,17,18,19}. Estudos *in vitro* e em animais têm sugerido que a vitamina D tem um papel na modulação da resposta imune¹⁰. Além disso, tem sido evidenciado também o papel da vitamina D nas proliferação celular, diferenciação e apoptose, assim como sua ação na proteção das proteínas e das membranas da célula em relação ao dano oxidativo¹⁷.

A deficiência de vitamina D foi elencada recentemente como um dos fatores de contribuição para o desenvolvimento tanto do DM1 como do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2)^{10,18,19}. Dessa forma, a deficiência dessa vitamina tem sido sugerida com um dos fatores relacionados ao aumento da prevalência de diabetes¹⁰. Estudos em humanos e animais demonstraram que a deficiência de vitamina D afeta a síntese e a secreção de insulina⁶. Outros estudos, em humanos, também sugeriram que a suplementação de vitamina D na infância reduz o risco de DM1 durante o início da fase adulta^{10,20}. Entretanto, prevalecem os estudos sobre a possível associação entre essa vitamina e o DM2¹⁸, sendo necessária mais investigação sobre essa associação com o DM1.

A deficiência de vitamina D parece ter relação ainda maior com o diabetes, pois estudos em ratos, cultura de células e pacientes diabéticos demonstraram a implicação da deficiência dessa vitamina no desenvolvimento das complicações do DM e entre estas está a RD^{21,22}. Esta deficiência estaria associada ao aumento de marcadores inflamatórios, o que pode contribuir para o desenvolvimento de complicações microvasculares²³.

A retinopatia parece surgir e se desenvolver pela inflamação e angiogênese e sabe-se que há expressão significativa de receptores de vitamina D na retina⁶. Um estudo recente em ratos indicou que a vitamina D é um potente inibidor da neovascularização da retina em um modelo de retinopatia isquêmica, sugerindo que essa vitamina pode proteger a retina de diabéticos^{6,21,22}. Outro estudo sugere que a vitamina D restringe a proliferação celular endotelial em cultura de células^{21,22}. Existem ainda vários estudos que demonstram a ação antiinflamatória da vitamina D tanto em vivo como *in vitro*⁶. Dessa forma, a vitamina

D parece ter um efeito protetor na RD, interferindo no desenvolvimento e progressão da retinopatia através das suas propriedades antiinflamatórias e antiangiogênicas^{6,8,17,21,22}.

Apesar de esses estudos sustentarem a hipótese de que a deficiência de vitamina D pode estar envolvida na RD, há ainda poucos estudos que fazem a análise da associação entre essas duas variáveis^{8,18}. Em um deles, os níveis de vitamina D foram significativamente menores em pacientes diabéticos com RD em relação àqueles sem RD¹⁸. Ainda são necessários, no entanto, mais estudos para avaliar melhor a associação entre deficiência de vitamina D e RD, principalmente no grupo dos diabéticos tipo 1, já que a maioria dos dados disponíveis envolve DM2^{8,21}. O presente estudo se propõe a determinar os níveis de vitamina D em pacientes diabéticos tipo 1 e testar a hipótese que avalia a associação entre deficiência de vitamina D e RD.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal, cuja amostra foi formada por pacientes portadores de DM1 acompanhados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA) e que estiverem com consulta agendada para o período da coleta de dados. Todos os pacientes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido escrito. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB – UFBA).

IV.2. População do estudo

Os pacientes que foram incluídos na pesquisa tinham diagnóstico de DM1 há pelo menos cinco anos antes do início do estudo, sem restrições de gênero e raça e ter no máximo 40 anos de idade.

Pacientes que fizeram uso de medicamentos que alteram os níveis de vitamina D, como suplemento de vitamina D ou cálcio, nos últimos 12 meses foram excluídos, assim como aqueles com alterações na paratireóide (incluindo hiperparatireoidismo e hipoparatireoidismo), tumor de órbita e doença renal crônica.

IV.3. Tamanho amostral

Para se calcular o tamanho da amostra, utilizou-se a seguinte fórmula:

$$n = \frac{\left(\frac{z_{\alpha/2}}{2}\right)^2 p_0(1-p_0)}{e^2}$$

Na qual:

- $z_{\alpha/2}$ representa o ponto de distribuição normal padrão que separa uma área de $\alpha/2$ na cauda direita da distribuição;

- $p_0(1-p_0)$ é uma medida de variabilidade da proporção;
- e denota a margem de erro (ou precisão).

Onde:

- $z_{\alpha/2}$: 1,96 (95% IC)
- p_0 : 12% (12% representa a prevalência de pessoas com diabetes *mellitus* que possuem retinopatia diabética segundo o estudo adotado como referência²⁴)

- e : 5%

Dessa forma, se obteve n : 163.

A fórmula anterior para o cálculo do tamanho da amostra é válida se o tamanho da amostra calculada é menor ou igual a 5% da população ($n/N \leq 0,05$). Se essa proporção é maior do que 5%, recomenda-se o uso de fórmula com correção para população finita, que é dada por:

$$n^* = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

com N representando o tamanho da população.

Considerando N : 946 (número de pacientes portadores de DM1 com pelo menos 5 anos de diagnóstico e com idade máxima de 40 anos acompanhados no CEDEBA), se obtém: $163/946 = 17\%$. Como a proporção populacional é maior do que 5%, houve correção para população finita de acordo com a fórmula acima. Dessa forma, se obteve n^* : 140. Considerando uma perda estimada de 20% ($140 + 20\% = 168$), o tamanho amostral seria de 168 pacientes.

IV.4. Coleta de dados e variáveis

O banco de dados foi construído a partir do resultado do exame de fundo de olho, dos resultados de exames obtidos através da coleta de sangue, dos questionários respondidos pelos pacientes e dos prontuários com informações relativas às demais variáveis estudadas. O período de coleta de dados ocorreu entre 04/03/2016 e 09/09/2016.

A existência e o grau de RD foram avaliados pelo exame de fundo de olho. O exame foi realizado, no máximo, 1 ano antes ou após a coleta de sangue. O exame de fundo de olho foi feito nos dois olhos e a gravidade da retinopatia foi determinada pelos achados do olho mais afetado. A fundoscopia foi realizada por diferentes oftalmologistas. A RD foi graduada de acordo com *International Clinical DR Severity Scale*⁷ em: (1) sem alterações na retina, (2) retinopatia diabética não proliferativa leve, (3) retinopatia diabética não proliferativa moderada, (4) retinopatia diabética não proliferativa grave e (5) retinopatia proliferativa. Os pacientes foram divididos em dois grupos a partir do diagnóstico de RD: (1) sem RD e (2) com RD. Os pacientes cujo exame de fundo de olho não foi conclusivo foram submetidos ao exame de mapeamento da retina e, se necessário, à angiofluoresceinografia.

Foram colhidas amostras de sangue dos pacientes e as amostras foram testadas para a mensuração dos níveis de vitamina D e para a dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c). Os níveis de vitamina D foram avaliados a partir da mensuração dos níveis séricos

de 25(OH)D pelo método de quimioluminescência e foi utilizado o Kit *Architect 25-OH Vitamin D Reagent* produzido pela Abbott, como parte do protocolo do estudo. A deficiência de vitamina D foi definida como concentrações de 25(OH)D menores do que 20 ng/mL; a insuficiência como 25(OH)D maiores do que 20 ng/mL e concentrações iguais ou superiores a 30 ng/mL caracterizaram a suficiência. Os pacientes foram divididos em dois grupos: (1) sem deficiência de vitamina D e (2) com deficiência de vitamina D. As dosagens de HbA1c foram avaliadas pelo método HPLC (*high pressure liquid chromatography*).

Foram coletadas dos questionários e dos prontuários dos participantes do estudo as seguintes informações: gênero, idade, tempo de duração do DM1, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistólica e diastólica, resultados de exames laboratoriais (glicose de jejum, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, creatinina, microalbuminúria e TSH), descrição do exame de fundo de olho e uso de medicamentos. O questionário, simples e padronizado, foi aplicado no mesmo dia da consulta agendada no CEDEBA, em local reservado.

IV.5. Métodos de análise dos dados

Os pacientes foram divididos em dois grupos: (1) sem RD e (2) com RD e foram avaliadas as diferenças das variáveis do estudo entre esses grupos, como: concentração de vitamina D, com ou sem deficiência de vitamina D, com ou sem insuficiência de vitamina D, glicose de jejum, HbA_{1c}, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, creatinina, microalbuminúria, sexo, idade, tempo de duração do DM1, altura, idade, IMC e pressão arterial sistólica e diastólica. As diferenças entre os grupos de pacientes foram, então, examinadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste T de Student, de acordo com as variáveis analisadas. Da mesma maneira, os pacientes foram divididos em dois grupos: (1) sem deficiência de vitamina D e (2) com deficiência de vitamina D. As diferenças entre esses grupos foram analisadas pelo teste T de Student.

As variáveis contínuas foram expressas através de suas médias ou medianas ± desvio-padrão e as categóricas através de suas proporções. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os intervalos de confiança foram delimitados a 95%. A análise estatística dos dados foi realizada com auxílio do *Statistical Package for Social Sciences*, versão 17.0 *software for Windows*.

IV.6. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo CEP da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB – UFBA) no dia 07/12/2015. O parecer

consubstanciado do CEP se encontra no Anexo 1 e o seu número é 1.354.761. Todos os pacientes adultos (idade maior do que 18 anos) do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) escrito, assim como os responsáveis legais de todos os participantes menores de idade; todos os participantes com idade entre 12 e 18 anos assinaram o Termo de Assentimento escrito.

V. RESULTADOS

Um total de 101 pacientes preencheu os critérios de inclusão, assinaram o TCLE e foram inicialmente selecionados para participar do estudo. Dos 101 indivíduos, apenas 40 fizeram a dosagem de vitamina D e realizaram a fundoscopia. Os demais 61, dosaram apenas a vitamina D ou fizeram apenas a fundoscopia ou não realizaram nenhum dos dois exames, sendo excluídos do estudo.

Dos 40 pacientes com DM1, 16 (40%) apresentaram RD, 4 (10%), deficiência de vitamina D e 23 (57,5%), insuficiência de vitamina D. A mediana dos níveis de 25(OH)₂D foi de 28,50 ng/mL ± 11,00ng/mL. Em relação à HbA1c, a mediana foi de 9,95 ± 2,56%, e a mediana do tempo de duração do DM1 foi de 8,50 ± 5,05 anos. As características clínicas dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	
Características clínicas	Pacientes
Gênero (F/M)	23/17 (57,5%/42,5%)
Idade (anos)	25,38 ± 9,07
Adulto/Adolescente	28/12 (70%/30%)
Duração do DM (anos)	8,50 ± 5,05
IMC (kg/m ²)	
Adultos	24,67 ± 4,72
Adolescentes	19,98 ± 3,40
PAS (mmHg)	
Adultos	125,50 ± 18,04
Adolescentes	115,50 ± 12,36
PAD (mmHg)	
Adultos	78,71 ± 9,91
Adolescentes	69,25 ± 10,59
GJ (mg/dL)	205,00 ± 130,44
HbA1c (%)	9,95 ± 2,56
CT (mg/dL)	
Adultos	176,00 ± 38,24
Adolescentes	194,50 ± 59,64
HDL (mg/dL)	
Adultos	55,74 ± 15,62
Adolescentes	58,50 ± 16,57

LDL (mg/dL)	
Adultos	97,00 ± 33,74
Adolescentes	109,50 ± 55,42
Triglicérides (mg/dL)	
Adultos	81,00 ± 81,66
Adolescentes	76,00 ± 49,51
Creatinina (mg/dL)	0,71±0,15
Microalbuminúria (mg/24h)	8,00 ± 66,16
TSH (uUI/mL)	1,59 ± 1,99
RD (não/sim)	24/16 (60%/40%)
25-hidroxi-vitamina D (ng/mL)	28,50 ± 11,00
Deficiência de vit D (não/sim)	36/4 (90%/10%)
Insuficiência de vit D (não/sim)	17/23 (42,5%/57.5%)
F: Feminino; M: Masculino DM: Diabetes <i>mellitus</i> ; IMC: Índice de massa corpórea; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; GJ: Glicemia de jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; CT: Colesterol total; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; TSH: Hormônio estimulante da tireoide; RD: Retinopatia diabética; Vit D: Vitamina D.	

Os pacientes foram classificados em dois grupos: (1) com RD e (2) sem RD. A comparação entre as variáveis desses dois grupos está descrita na Tabela 2. Houve diferenças estatisticamente significantes na comparação das seguintes variáveis: idade, duração do DM, IMC, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e triglicérides. O grupo dos pacientes com RD apresentou valores maiores dessas variáveis em relação ao grupo dos pacientes sem RD. Não houve diferenças estatisticamente significantes na comparação das outras variáveis.

O valor da 25-hidroxi-vitamina D foi maior no grupo dos pacientes sem RD (32,35 ± 11,90 ng/mL) quando comparado com o grupo de pacientes com RD (29,06 ± 9,51 ng/mL), mas essa variação não foi estatisticamente significante (P=0,36). A proporção de pacientes com deficiência de vitamina D foi maior no grupo dos pacientes com RD (12,5%) em relação ao grupo dos pacientes sem RD (8,33%). Entretanto, essa diferença também não foi estatisticamente significante (P=0,67).

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 com ou sem retinopatia diabética

Características clínicas	Pacientes com RD (n=16)	Pacientes sem RD (n=24)	P
Idade (anos)	30,56 ± 6,58	21,92 ± 8,94	<0,01
Duração do DM (anos)	13,75 ± 5,54	8,42 ± 3,37	<0,01
IMC (kg/m ²)	25,34 ± 5,75	21,88 ± 3,63	0,03
PAS (mmHg)	131,20 ± 19,57	117,00 ± 12,85	0,01
PAD (mmHg)	80,87 ± 10,45	73,57 ± 10,00	0,04
GJ (mg/dL)	221,71 ± 183,17	214,21 ± 77,41	0,87
HbA1c (%)	9,23 ± 2,15	10,64 ± 2,70	0,09
CT (mg/dL)	181,93 ± 39,94	178,15 ± 48,99	0,81
HDL (mg/dL)	52,67 ± 12,44	59,16 ± 17,45	0,23
LDL (mg/dL)	102,60 ± 31,25	104,72 ± 46,98	0,88
Triglicérides (mg/dL)	138,00 ± 94,79	72,60 ± 38,92	0,01
Creatinina (mg/dL)	0,76 ± 0,13	0,68±0,16	0,12
Microalbuminúria (mg/24h)	55,26 ± 94,59	9,31 ± 9,72	0,07
TSH (uUI/mL)	3,14 ± 2,87	2,02 ± 1,29	0,13
25-hidroxi-vitamina D (ng/mL)	29,06 ± 9,51	32,35 ± 11,90	0,36
Deficiência de vit D (não/sim)	14/2 87,5%/12,5%	22/2 91.67%/8,33%	0,67
Insuficiência de vit D (não/sim)	6/10 37,5%/62,5%	11/13 45,83%/54,17%	0,60
RD: Retinopatia diabética; F: Feminino; M: Masculino DM: Diabetes <i>mellitus</i> ; IMC: Índice de massa corpórea; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; GJ: Glicemia de jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; CT: Colesterol total; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; TSH: Hormônio estimulante da tireoide; Vit D: Vitamina D.			

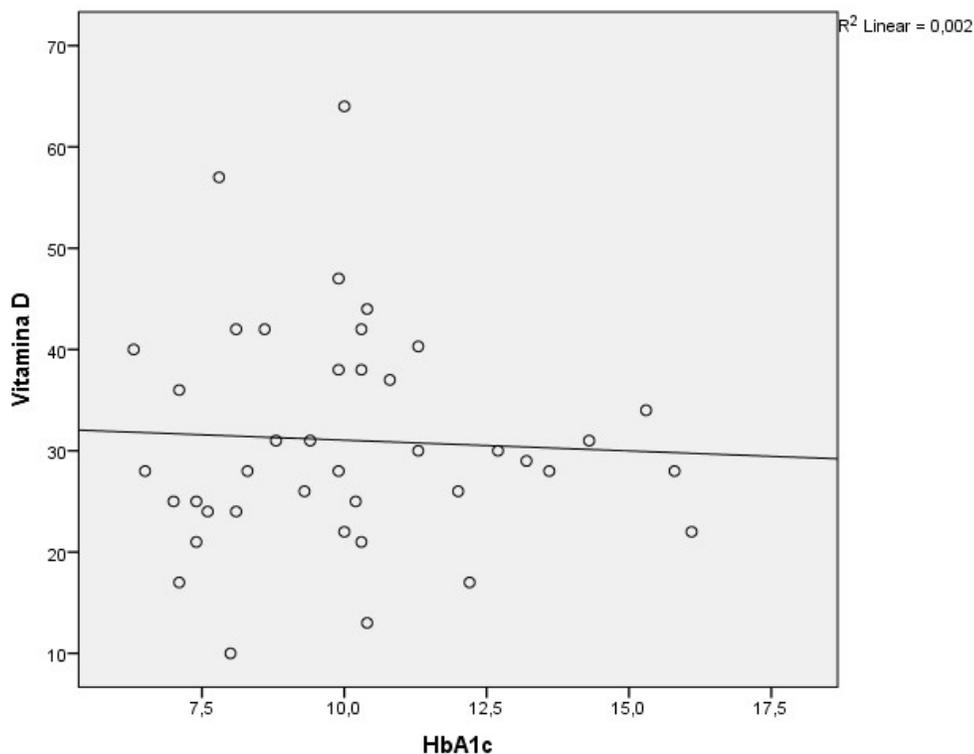
Entre os grupos com deficiência de vitamina D e sem deficiência de vitamina D, houve diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao HDL (P=0,04). O grupo sem deficiência dessa vitamina teve média menor de HDL (54,75 ± 15,23mg/dL)

quando comparado com o outro grupo ($73,67 \pm 8,15$ mg/dL). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação das outras variáveis.

A razão de prevalência entre a deficiência de vitamina D e RD foi de 1,28, o que demonstra que a deficiência de vitamina D aumenta o risco de RD em 28%. Entretanto, o intervalo de confiança (IC) foi de 0,44 – 3,72, o que evidencia que esse achado pode ter sido ao acaso.

A relação entre as concentrações de vitamina D e HbA1c foi demonstrada no Gráfico 1. A correlação de Pearson foi de -0,05 e o valor de P foi de 0,76. A correlação de Pearson demonstrou uma tendência a uma relação inversa entre as variáveis, mas essa relação não foi estatisticamente significativa.

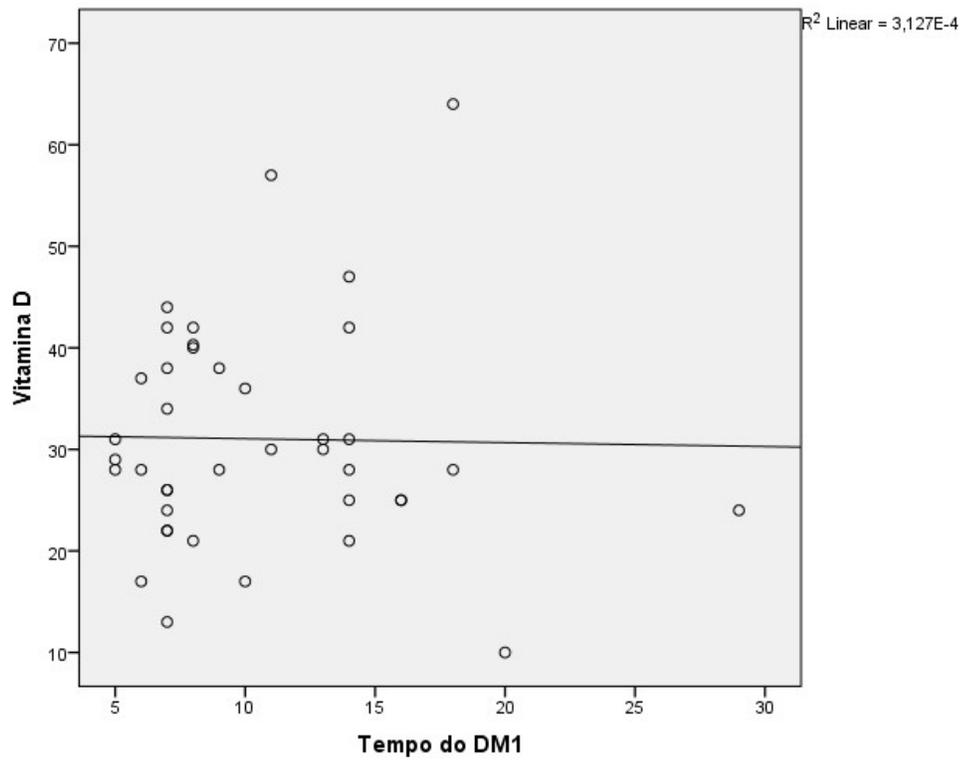
Gráfico 1: Relação entre vitamina D e hemoglobina glicada.



Correlação de Pearson: -0,05; P: 0,76.

Vitamina D: 25-hidroxi-vitamina D (ng/mL); HbA1c: Hemoglobina glicada (%).

No Gráfico 2, está demonstrada a relação entre os níveis de vitamina D e o tempo de duração de DM1. A correlação de Pearson foi de -0,02 e o valor de P foi de 0,91. Essas variáveis demonstraram ter uma tendência a uma relação inversa, de acordo com a correlação de Pearson. Entretanto, essa relação não foi estatisticamente significativa.

Gráfico 2: Relação entre vitamina D e tempo de duração de diabetes *mellitus* tipo 1.

Correlação de Pearson: -0,02; P: 0,91.

Vitamina D: 25-hidroxi-vitamina D (ng/mL); Tempo de DM1: Tempo de duração de diabetes *mellitus* tipo 1 (anos)

VI. DISCUSSÃO

As características clínicas dos pacientes do presente estudo se aproximam das características dos pacientes de outros estudos que buscaram avaliar a associação entre deficiência de vitamina D e RD. No estudo de Shimo *et al.*⁸, 41,33% dos indivíduos com DM1 apresentaram RD, semelhante à prevalência de RD no presente estudo (40%). O estudo australiano de Kaur *et al.*²¹ apresentou uma prevalência de 16% de deficiência de vitamina D entre os pacientes com DM1 e uma média de 25(OH)D de 28,0+/- 9,2 ng/L. O presente estudo também encontrou resultados semelhantes (prevalência de deficiência de vitamina D de 10% e mediana de 25(OH)D de 28,5 +/- 11ng/L).

No presente estudo, os pacientes com DM1 apresentaram uma mediana de HbA1c de 9,95 ±2,56%, que é um valor alto em relação aos padrões que são estabelecidos para o controle do DM1. Esse valor também é alto quando comparado com dois estudos que envolveram pacientes com diabetes para avaliar a relação entre deficiência de vitamina D e RD e que apresentaram mediana/média da HbA1c de 7,33% e 8,6 ± 1,5%^{6,21}. A meta terapêutica para os adultos recomendada pelas sociedades médicas, inclusive pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de concentração de HbA1c menor do que 6,5% ou menor do que 7%²⁵. Como as crianças e adolescentes possuem características específicas e apresentam maior risco de hipoglicemia, a meta recomendada pela ADA é de HbA1c menor do que 7,5% para todas as faixas etárias pediátricas²⁶. Essas metas são importantes, porque estudos em humanos demonstraram a importância do controle glicêmico para prevenção e diminuição da progressão das complicações microvasculares, incluindo a RD^{27,28}. Os valores da HbA1c dos pacientes do presente estudo sugerem um baixo controle glicêmico, o que contribui para o desenvolvimento dessas complicações.

Quando se compararam as características clínicas entre os grupos com RD e sem RD, foi observado que o grupo de indivíduos com RD apresentou valores significativamente maiores de idade, IMC, pressão arterial (sistólica e diastólica) e de triglicérides. Essas diferenças entre os grupos encontradas no presente estudo têm respaldo em dados da literatura. Alguns estudos, principalmente com pacientes com DM2, têm demonstrado associação entre níveis altos de pressão arterial e RD e têm sugerido a importância do controle da pressão para diminuir o risco de desenvolvimento da retinopatia^{29,30}. Além disso, existe um estudo que sugere que o IMC e os níveis de triglicérides também estejam associados com RD, mas o papel dessas variáveis como fatores de riscos para retinopatia ainda não está bem estabelecido³¹.

No presente estudo, o tempo de duração do DM1 foi maior no grupo com RD quando comparado com o grupo sem RD e não houve diferença significativa dos níveis de HbA1c entre os grupos. Outros estudos também apresentaram tempo maior de duração do DM no grupo de indivíduos com retinopatia^{6,18,22}. Shimo *et al.*⁸ sugeriram associação significativa entre duração do diabetes e RD e apontaram duração do DM como um determinante independente de retinopatia. Enquanto isso, os achados relacionados aos níveis de HbA1c são divergentes nesses estudos. Alguns apresentaram valores significativamente maiores de HbA1c no grupo com RD^{6,18} e outros estudos não demonstraram associação significativa entre HbA1c e retinopatia^{8,22}.

Já está bem estabelecido na literatura que o tempo longo de duração do diabetes e o baixo controle glicêmico são dois fatores importantes no desenvolvimento e progressão da RD^{1,3,4,30}. Existem evidências de que o controle glicêmico intensivo leva à redução do risco do surgimento da retinopatia e também à diminuição do risco da progressão da RD para estágios mais graves^{1,27}. Dessa forma, a associação significativa entre duração do DM e retinopatia encontrada no presente estudo e nos outros estudos mencionados é corroborada por essas evidências trazidas na literatura. Entretanto, o estudo atual e alguns dos estudos citados não apresentaram relação significativa entre as concentrações de HbA1c (que representa o controle glicêmico) e a RD.

As concentrações de 25(OH)D foram menores no grupo com RD quando comparado com o grupo sem RD e a prevalência de deficiência de vitamina D foi maior no primeiro grupo, mas as diferenças dessas variáveis entre os dois grupos não foram significativas. Esses achados do presente estudo divergem do que vem sendo demonstrado na literatura, na qual a maioria dos estudos sugere uma associação significativa entre RD e deficiência de vitamina D^{8,18,21,22}. Entretanto, esses estudos apresentam algumas diferenças entre si e em relação ao presente estudo, já que envolvem tipos de diabetes, faixas de idades, etnias e regiões geográficas diferentes.

Joergensen *et al.*¹⁹ sugeriram que, em pacientes com DM1, a deficiência de vitamina D é um preditor independente para mortalidade, mas não para as complicações microvasculares do diabetes (retinopatia e nefropatia). No estudo de Jee *et al.*⁶, não houve diferença significativa dos níveis de 25(OH)D entre os grupos com RD e sem RD e a relação inversa entre vitamina D e retinopatia foi sugerida apenas para os homens. Por outro lado, em outros estudos, os níveis de 25(OH)D foram significativamente menores nos grupos com RD quando comparado com os grupos sem RD e a prevalência de deficiência de vitamina D foi maior entre os pacientes com RD^{8,18,21,22}. Esses estudos também

sugeriram uma associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e retinopatia e também apontaram a deficiência de vitamina D como um fator de risco para RD^{8,18,21,22}. No estudo de Aksoy *et al*³², foi encontrada uma relação inversa entre a gravidade da retinopatia e as concentrações de 1,25(OH)₂D.

Um estudo sugeriu que o efeito angiogênico da deficiência de vitamina D contribui para o dano nos vasos da retina e que a deficiência dessa vitamina pode ter um papel permissivo nos estágios iniciais da RD²¹. A vitamina D parece proteger a retina dos pacientes com diabetes devido às suas funções antiinflamatória, antioxidante, antiproliferativa e antiangiogênica^{33,34}. Essas ideias são sustentadas por estudos em modelos de ratos com retinoblastoma e com retinopatia isquêmica que demonstraram que a vitamina D diminui a angiogênese e tem um papel como potente inibidor da neovascularização da retina^{35,36}. O mecanismo desse efeito antiangiogênico parece estar relacionado com a capacidade da 1,25(OH)₂D inibir a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de transformação do crescimento-β1 (TGF-β1) na retina, o que pode explicar o efeito protetor da vitamina D na RD³⁷. Além disso, o receptor da vitamina D é amplamente expressado na retina e estudos genéticos em humanos têm demonstrado que polimorfismos no gene desse receptor estão associados com a RD nos pacientes com DM1, principalmente com a forma grave da retinopatia^{33,34}.

Pode se observar que a maioria dos estudos indica um papel importante da vitamina D na patogênese do desenvolvimento e progressão da RD. Entretanto, o papel da deficiência dessa vitamina como fator de risco para a retinopatia ainda não está bem estabelecido. Ainda não existem muitos estudos que buscam encontrar associação entre deficiência de vitamina D e RD e a maior parte se refere aos pacientes com DM2, havendo poucos estudos com indivíduos com DM1. Além disso, a maioria dos estudos são cortes transversais, o que impede que seja estabelecida uma relação causal entre as variáveis.

São necessários futuros estudos de caráter longitudinal e com natureza intervencionista para validar a relação entre deficiência de vitamina D e RD e esclarecer com detalhes os mecanismos envolvidos nessa possível relação. Caso essa associação seja verdadeira, a suplementação com vitamina D para corrigir baixos níveis de 25(OH)D pode vir a ser um passo importante para prevenção e diminuição da progressão da RD em pacientes com DM1.

No presente estudo, as relações entre níveis de vitamina D e HbA1c e entre níveis de vitamina D e tempo de duração de DM1 não foram estatisticamente significantes. No

estudo de Shimo *et al.*⁸, também não houve diferença significativa da duração do DM1 e dos níveis de HbA1c entre os grupos com deficiência de vitamina D e sem deficiência. Ahmedieh *et al.*¹⁸ relataram, em pacientes com DM2, uma correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e HbA1c, embora não tenha havido associação significativa entre a vitamina D e a duração do diabetes.

Em estudos que tiveram como objetivo investigar se existe relação entre HbA1c e vitamina D e se a suplementação dessa vitamina contribui para melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1 e pacientes com DM2³⁸⁻⁴¹, os achados foram: Sawah *et al.*³⁸ não encontraram relação significativa entre 25(OH)D e HbA1c em pacientes com DM1. Na revisão sistemática e meta-análise de Krul-Poel *et al.*³⁹, se concluiu que não há efeito significativo da suplementação de vitamina D nos níveis de HbA1c. Por outro lado, outros estudos apresentaram uma relação significativa entre os níveis de 25(OH)D e HbA1c e sugeriram que a suplementação de vitamina D melhora o controle glicêmico^{40,41}. Dessa forma, é possível observar que a relação entre 25(OH)D e HbA1c ainda não está clara e que o efeito da suplementação da vitamina D para o controle do diabetes ainda está sendo debatido.

A relação entre duração do diabetes e vitamina D ainda é pouco estudada e não há, até o momento, evidências de que exista uma relação significativa entre essas variáveis. A maioria dos estudos com diabetes e vitamina D busca avaliar, principalmente, a associação entre essa vitamina e o controle glicêmico ou a relação com as complicações do diabetes. O tempo de duração da doença acaba não sendo muito abordado.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. A amostra foi composta por um número pequeno de pacientes (apenas 25% do cálculo amostral foi obtido), o que limita a capacidade do estudo em chegar a resultados significativos e fazer conclusões para a população. Além disso, essa pesquisa é um corte transversal, não permitindo estabelecer relação de causalidade. Outras limitações do estudo são que o exame de fundo de olho foi feito por diferentes oftalmologistas e que parte dos dados foi obtida a partir de análise de prontuário, o que pode levar a alguns vieses.

VII. CONCLUSÕES

- 1) Não foi encontrada associação significativa entre deficiência de vitamina D e retinopatia em pacientes com DM, contrariamente ao descrito em outros estudos;
- 2) O papel da vitamina D na patogênese da RD ainda não está claro. São necessários mais estudos, principalmente os longitudinais e intervencionistas, para avaliar se existe associação entre a deficiência dessa vitamina e a retinopatia e se a suplementação com vitamina D pode trazer benefícios para prevenção e progressão da RD ou sobre o controle glicêmico em pacientes com DM1;
- 3) Não foi encontrada associação significativa entre as concentrações de vitamina D e a duração do DM1, o que encontra respaldo em outros estudos da literatura;
- 4) Não foi possível evidenciar a existência de associação entre a concentração de vitamina D e a HbA1c;
- 5) Os fatores limitantes do presente estudo, em particular, o pequeno número de pacientes incluídos, inferior ao cálculo amostral, pode ter influenciado na escassez de associações identificadas.

VIII. SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D CONCENTRATION AND RETINOPATHY IN INDIVIDUALS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.

Introduction: Diabetic retinopathy (DR) is an important complication of diabetes and one of the major causes of blindness in adults. Studies in animals showed protective effects of vitamin D against DR. That suggests the hypothesis that vitamin D deficiency may be involved in the pathogenesis of DR. However, there are few studies evaluating the association between vitamin D deficiency and DR in individuals with type 1 diabetes mellitus. **Objective:** To evaluate the association between vitamin D deficiency and retinopathy in patients with type 1 diabetes *mellitus*.

Methodology: This is a cross-sectional study with type 1 diabetic patients. Patients were allocated into two groups: (1) without DR and (2) with DR. Vitamin D deficiency was defined by levels of 25(OH)D < 20 ng/mL. Anthropometric data, gender, age, duration of diabetes, glycated hemoglobin (HbA1c), lipid profile and creatinine were analyzed. **Results:** The present study consisted of 40 patients, from which 16 patients (40%) had DR and 4 patients (10%) had vitamin D deficiency. The proportion of patients with vitamin D deficiency was bigger in the group of subjects with DR (12.5%) when compared to the group of subjects without DR (8.33%). However, this difference was not statistically significant ($P=0.67$).

Discussion: The present findings differed from the data published in the literature, where the majority of studies suggest an association between DR and vitamin D deficiency. Vitamin D seems to inhibit the onset and progression of DR through its anti-inflammatory and antiangiogenic properties. However, there are few studies on this topic and the majority are cross-sectional studies. Therefore, the influence of vitamin D on DR is not yet confirmed. **Conclusions:** Our study did not show a statistically significant association between vitamin D deficiency and retinopathy in patients with type 1 diabetes. The role of vitamin D in the pathogenesis of DR is unclear and more studies are necessary to clarify this relationship.

Keywords: 1. Vitamin D; 2. Diabetic retinopathy; 3. Type 1 diabetes mellitus.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2014-2015.
- 2- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (Supplement 1): S8-S16.
- 3- Romero P, Salvat M, Fernández J, Baget M, Martinez I. Renal and retinal microangiopathy after 15 years of follow-up study in a sample of Type 1 diabetes mellitus patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2007; 21(2): 93-100.
- 4- Zorena K, Raczynska D, Wisniewski P, Malinowska E, Mysliwiec M, Raczynska K, et al. Relationship between serum transforming growth factor β 1 concentrations and the duration of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Mediators of Inflammation*. 2013; 1-6. DOI: 10.1155/2013/849457.
- 5- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. 2016; 20 (4): 546-551.
- 6- Jee D, Han K, Kim EC. Inverse Association between High Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Diabetic Retinopathy in a Representative Korean Population. *Plos One*. 2014; 9 (12): 1-17.
- 7- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1677–1682.
- 8- ShimoN, YasudaT, KanetoH, Katakami N, Kuroda A, Sakamoto F, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014; 106: e41-e43.
- 9- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2005; 62 (3): 265-281.
- 10- Griz LHM, Bandeira F, Gabbay MAL, Dib SA, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: na update – 2013. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2014; 58 (1): 1-8.
- 11- Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2011; 55 (8): 566-575.
- 12- Alves CAD, Cargnin KRN, Paula LCP, Garcia LS, Collet-Solberg PF, Liberatore Jr RR, et al. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. *Guia Prático de Atualização, Sociedade Brasileira de Pediatria*. Dezembro de 2016.

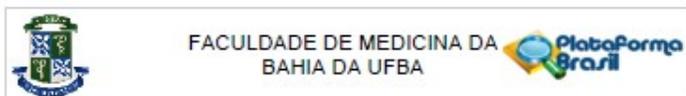
- 13-Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96: 1911–1930.
- 14-Holick MF. Vitamin D Deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357: 266-281.
- 15-Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101: 394-415.
- 16-Shin YH, Shin HJ, Lee YJ. Vitamin D status and childhood health. *Korean Journal of Pediatrics*. 2013; 56 (10): 417-423.
- 17- Morrison MA, Silveira AC, Huynh N, Jun G, Smith SE, Zacharaki F, et al. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Human Genomics*. 2011; 5 (6): 538–568.
- 18-Ahmadieh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Relation to Disease Control and Complications. *ISRN Endocrinology*. 2013: 1-7. DOI: 10.1155/2013/641098.
- 19-Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving H, Rossing P. Vitamin D Levels, Microvascular Complications, and Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetics Care*. 2011; 34: 1081-1085.
- 20-Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. 2001; 358: 1500-1504.
- 21- Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S, Lloyd M, Cusumano J, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Retinopathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetics Care*. 2011; 34: 1400-1402.
- 22- He R, Shen J, Liu F, Zeng H, Li L, Yu H, et al. Research: Complications Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2014; 31: 1657-1664.
- 23-Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2013: 1-10. DOI: 10.1155/2013/148673.
- 24- Patrick PA, Visintainer PF, Shi Q, Weiss IA, Brand DA. Vitamin D and Retinopathy in Adults With Diabetes Mellitus. *Archives of Ophthalmology*. 2012; 130 (6): 756-760.

- 25-Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada– A1c. Atualização sobre hemoglobina glicada (A1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais - Posicionamento oficial 3ª edição. SBD, SBEM, SBPC/ML e FENAD. 2009.
- 26-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016: Children and adolescents. *Diabetes Care*. 2016; 39 (Supplement 1): S86-S93.
- 27-The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 1993; 329 (14): 977-986.
- 28-Sochett E, Daneman D. Early diabetes- related complications in children and adolescents with type 1 diabetes: Implications for screening and intervention. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1999; 28 (4): 865-882.
- 29- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001; 44: 156-163.
- 30- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35: 556-564.
- 31- Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM et al. Blood pressure, lipids and obesity are associated with retinopathy: The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1320-1325.
- 32-Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, Baykal O, Avcı B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clinical Biochemistry*. 2000; 33: 47-51.
- 33-Taverna MJ, Selam JL, Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90 (8): 4803-4808.
- 34-Taverna MJ, Sola A, Guyot-Argenton C, Pacher N, Bruzzo F, Slama G et al. Taq I polymorphism of the vitamin D receptor and risk of severe diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2002; 45: 436-442.
- 35-Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007; 48 (5): 2327-2334.

- 36-Shokravi MT, Marcus DM, Alroy J, Egan K, Saornil MA, Albert DM. Vitamin D inhibits angiogenesis in transgenic murine retinoblastoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1995; 36 (1): 83-87.
- 37-Ren Z, Li W, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-B1 in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012; 98: 474-480.
- 38-Sawah SA, Compher CW, Hanlon AL, Lipman TH. 25-hydroxyvitamin D and glycemic control: a cross-sectional study of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016; 115: 54-59.
- 39-Krul-Poel YHM, ter Wee MM, Lips P, Simsek S. Management of endocrine disease - The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017; 176: R1-R14.
- 40- Hafez M, Hassan M, Musa N, Atty SA, Azim SA. Vitamin D status in Egyptian children with type 1 diabetes and the role of vitamin D replacement in glycemic control. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016.
- 41-Savastio S, Cadario F, Genoni G, Bellome G, Bagnati M, Secco G et al. Vitamin D deficiency and glycemic status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Plos One*. 2016; 11 (9): 1-17.

X. ANEXOS

ANEXO1. Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO DE VITAMINA D E RETINOPATIA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Pesquisador: LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51619615.4.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

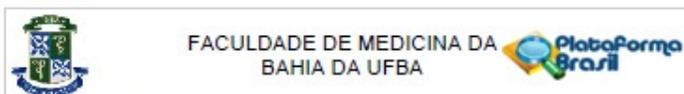
Número do Parecer: 1.354.761

Apresentação do Projeto:

Retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações do diabetes e é a maior causa de cegueira em pessoas adultas. Entretanto, os fatores de riscos para RD ainda não foram totalmente esclarecidos. Estudos recentes evidenciam diferentes papéis da vitamina D na patogênese de várias doenças. Além disso, estudos em animais têm demonstrado efeitos protetores da vitamina D na RD, o que sugere a hipótese de que a deficiência de vitamina D pode estar envolvida no processo da RD. Entretanto, são poucos os estudos que avaliam a existência de associação entre concentração de vitamina D e RD em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal cuja amostra será formada por 168 pacientes portadores de DM1 há pelo menos cinco anos antes do início do estudo de no máximo 40 anos de idade e avaliados pelo mesmo oftalmologista acompanhados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA) divididos em dois grupos a partir do diagnóstico de RD pelo exame de fundo de olho: (1) sem RD e (2) com RD. As concentrações de vitamina D serão avaliadas por radioimunoensayo (RIA) e a deficiência de vitamina D será definida como níveis de 25(OH)D3 < 20 ng/mL. Dados antropométricos, gênero, idade e duração do DM1 serão avaliados a partir da aplicação de questionário e/ou de análise de prontuários. O estudo inclui ainda dosagens de HbA1c, lipidograma, avaliação do metabolismo do cálcio e função renal.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.028-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3285-5584 Fax: (71)3285-5587 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Protocolo: 1.354.701

Critério de Exclusão:

Pacientes que fizeram uso de medicamentos que alteram os níveis de vitamina D, como suplemento de vitamina D ou cálcio, nos últimos 12 meses serão excluídos, assim como aqueles com alterações na paratireoide, incluindo hiperparatireoidismo e hipoparatiroidismo, e tumor de órbita.

Objetivo da Pesquisa:

GERAL

Avaliar a associação entre deficiência de vitamina D e retinopatia em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1.

SECUNDÁRIOS

Analisar a relação entre a concentração de vitamina D e os níveis de hemoglobina glicada em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1.

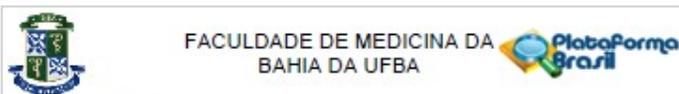
Investigar a relação entre a concentração de vitamina D e o tempo de duração do diabetes mellitus tipo 1 em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

"...O estudo envolve apenas a análise de prontuário, a aplicação de questionário, a coleta de sangue e o exame de fundo de olho dos pacientes. Ambos os exames já são feitos como rotina no atendimento aos pacientes diabéticos do CEDEBA. Dessa forma, não há riscos adicionais para os pacientes do estudo. Os riscos associados com a coleta de sangue incluem hematoma, dor ou outro desconforto no local da coleta. Raramente ocorrem desmaios e infecções no local da punção. Os cuidados para minimizar esses riscos serão tomados. Em relação ao risco de haver quebra do sigilo da identidade do paciente, as informações colhidas serão utilizadas somente para os fins da pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a identidade dos pacientes. A participação na pesquisa é totalmente voluntária, o paciente pode recusar-se a participar ou mesmo desistir da pesquisa a qualquer momento, sem quaisquer prejuízos a continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição, o que é feito para se evitar o risco do paciente participar da pesquisa contra sua vontade.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.028-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3285-5564 Fax: (71)3285-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Protocolo: 1.354.701

BENEFÍCIOS

Se for comprovada a hipótese 1 do estudo (existe associação entre deficiência de vitamina D e retinopatia em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1), a pesquisa pode contribuir para um melhor acompanhamento dos pacientes diabéticos e de uma melhor prevenção de suas complicações. O exame de dosagem de vitamina D é simples, barato e conveniente e pode ser usado para identificar pacientes com deficiência de vitamina D. A reposição de vitamina D pode passar a ser usada como forma de prevenção para retinopatia diabética em pacientes com DM 1 que apresentarem deficiência da vitamina D. A reposição de vitamina D tem riscos mínimos para os pacientes e é um tratamento barato, simples e de fácil acesso.

Dessa forma, o estudo pode trazer benefícios para um grande número de pessoas.*

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional que inclui revisão de prontuários médicos e exame por oftalmologista e coleta de sangue para dosagem de Vitamina D com argumentação científica suficiente e termos de sigilo e proteção à privacidade da participante do estudo. Não há óbices éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: contém as prescrições éticas da RES466/12 (3 versões: TCLE para adulto maior 18 anos, assentimento a ser aplicado em menor entre 12 e 18 anos e um terceiro TCLE para o responsável pelo menor. ADEQUADOS.

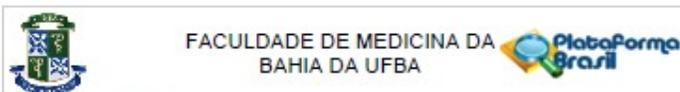
ORÇAMENTO: R\$ 1350, ADEQUADO.

Cronograma: ATUALIZADO, ADEQUADO.

Termo de anuência da Instituição anexada: ADEQUADA.

Termo de sigilo os Investigadores: anexada, ADEQUADA.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.028-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5584 Fax: (71)3283-5587 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.354.701

Recomendações:

Apesar do Investigador referir que "não há riscos adicionais" dos percebidos nesta população, somente o fato de pertencer a um grupo especial ou seja "participante de pesquisa" pode gerar uma ansiedade. Alguns pacientes podem perguntar "porque alguns pertencem outros não" só isto pode ser considerado um aumento de risco. O Investigador deve estar ciente de tal.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	P6_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_551959.pdf	04/12/2015 01:10:37		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.docx	04/12/2015 01:07:05	LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel_legal.docx	04/12/2015 01:05:14	LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados.pdf	04/12/2015 01:04:30	LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia.pdf	04/12/2015 01:02:31	LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/12/2015 00:59:55	LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	04/12/2015 00:56:32	LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.docx	15/11/2015 23:45:30	LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN	Aceito
Outros	Questionario.docx	15/11/2015 12:24:45	LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.028-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5587 E-mail: cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA DA UFBA



Continuação do Processo: 1.354.781

Não

SALVADOR, 07 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.028-010
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-5584 Fax: (71)3283-5587 E-mail: cepfb@ufba.br

ANEXO2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina da Bahia



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do estudo: Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1

Pesquisador responsável: Luis Fernando Fernandes Adan

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa: “Associação entre a concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1”. Esse estudo, sob supervisão do Dr. Luis Fernando Fernandes Adan, pretende investigar se existe relação entre a deficiência de vitamina D e a lesão da retina (retinopatia) em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1 que são acompanhados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA).

Informamos que a sua participação na pesquisa envolverá a coleta de amostras de sangue e o exame de fundo de olho, procedimentos que já são feitos pelo (a) senhor (a) rotineiramente, e a aplicação de um questionário. Esclarecemos que o questionário é simples e padronizado e será aplicado no mesmo dia da consulta agendada no CEDEBA, em local reservado. As perguntas são sobre dados pessoais (idade, sexo, altura e peso), sobre o tempo de diabetes, sobre resultados de exames e uso de medicamentos. Informamos que uma amostra do sangue coletado será utilizada para examinar os níveis de vitamina D, o que faz parte do estudo. As outras amostras coletadas serão utilizadas para outros exames (dosagem de glicose de jejum, hemoglobina A_{1c}, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, cálcio, fósforo, paratormônio e microalbuminúria), que já são realizados pelo (a) senhor (a) como parte da rotina de acompanhamento no CEDEBA e os resultados desses exames também serão usados para análise no estudo. Não haverá riscos adicionais ao (a) senhor (a), tendo em vista que o procedimento de coleta de sangue já é realizado pelo (a) senhor (a) rotineiramente. Os riscos associados com a coleta de sangue incluem hematoma, dor ou outro desconforto no local da coleta e raramente ocorrem desmaios e infecções no local da coleta. Os cuidados para minimizar esses riscos serão tomados.

Esclarecemos também que os pesquisadores terão acesso ao prontuário de cada participante do estudo para analisar as seguintes informações: sexo, idade, tempo de duração do diabetes, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistólica e diastólica e os resultados dos exames laboratoriais e do exame de fundo de olho (que também é um exame realizado pelo (a) senhor (a) rotineiramente).

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar ou mesmo desistir da pesquisa a qualquer momento, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição. Ressaltamos, também, que as informações colhidas serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Caso os resultados da pesquisa sejam divulgados em eventos ou publicações científicas, o seu nome não será revelado. Informamos também que o (a) senhor (a) não pagará e nem será remunerado (a) por sua participação.

Caso o (a) senhor (a) tenha dúvidas ou necessite de mais esclarecimentos, pode nos contatar pelo telefone (71) 99157-3047 e falar com Nara Lima de Queiroz, que é pesquisadora assistente, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA), localizado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil, telefone (71) 3283-5564. O contato institucional do pesquisador responsável, Dr. Luis Fernando Fernandes Adan, é (71) 3283-5577 e o seu endereço institucional é Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias de igual teor que devem ser preenchidas e assinadas, caso o (a) senhor (a), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concorde em participar da pesquisa. Uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra ficará em posse do (a) senhor (a).

Salvador, _____ de _____ de 2016

Nome do (a) participante

Assinatura do (a) participante

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura da pesquisadora assistente

ANEXO3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o representante legal do menor



Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina da Bahia



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do estudo: Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1

Pesquisador responsável: Luis Fernando Fernandes Adan

O (A) menor sob responsabilidade do (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa: “Associação entre a concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1”. Esse estudo, sob supervisão do Dr. Luis Fernando Fernandes Adan, pretende investigar se existe relação entre a deficiência de vitamina D e a lesão da retina (retinopatia) em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1 que são acompanhados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA).

Informamos que a participação do (a) menor na pesquisa envolverá a coleta de amostras de sangue e o exame de fundo de olho, procedimentos que já são feitos pelo (a) menor rotineiramente, e a aplicação de um questionário. Esclarecemos que o questionário é simples e padronizado e será aplicado no mesmo dia da consulta agendada no CEDEBA, em local reservado. As perguntas são sobre dados pessoais (idade, sexo, altura e peso), sobre o tempo de diabetes, sobre resultados de exames e uso de medicamentos. Informamos que uma amostra do sangue coletado será utilizada para examinar os níveis de vitamina D, o que faz parte do estudo. As outras amostras coletadas serão utilizadas para outros exames (dosagem de glicose de jejum, hemoglobina A_{1c}, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, cálcio, fósforo, paratormônio e microalbuminúria), que já são realizados pelo (a) menor como parte da rotina de acompanhamento no CEDEBA e os resultados desses exames também serão usados para análise no estudo. Não haverá riscos adicionais para o (a) menor, tendo em vista que o procedimento de coleta de sangue já é realizado pelo (a) menor rotineiramente. Os riscos associados com a coleta de sangue incluem hematoma, dor ou outro desconforto no local da coleta e raramente ocorrem desmaios e infecções no local da coleta. Os cuidados para minimizar esses riscos serão tomados.

Esclarecemos também que os pesquisadores terão acesso ao prontuário de cada participante do estudo para analisar as seguintes informações: sexo, idade, tempo de duração do diabetes, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistólica e diastólica e os resultados dos exames laboratoriais e do exame de fundo de olho (que também é um exame realizado pelo (a) menor rotineiramente).

Esclarecemos que a participação do (a) menor é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar a participação do (a) menor ou mesmo desistir da pesquisa a qualquer momento, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição. Ressaltamos, também, que as informações colhidas serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a identidade do (a) menor. Caso os resultados da pesquisa sejam divulgados em eventos ou publicações científicas, o nome do (a)

menor não será revelado. Informamos também que o (a) senhor (a) e o (a) menor não pagarão e nem serão remunerados (as) pela participação do (a) menor.

Caso o (a) senhor (a) tenha dúvidas ou necessite de mais esclarecimentos, pode nos contatar pelo telefone (71) 99157-3047 e falar com Nara Lima de Queiroz, que é pesquisadora assistente, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA), localizado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil, telefone (71) 3283-5564. O contato institucional do pesquisador responsável, Dr. Luis Fernando Fernandes Adan, é (71) 3283-5577 e o seu endereço institucional é Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias de igual teor que devem ser preenchidas e assinadas, caso o (a) senhor (a), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concorde com a participação do (a) menor na pesquisa. Uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra ficará em posse do (a) senhor (a).

Salvador, _____ de _____ de 2016

Nome do (a) menor

Nome do (a) responsável legal

Assinatura do (a) responsável legal

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura da pesquisadora assistente

ANEXO4. Termo de Assentimento



Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina da Bahia



Termo de Assentimento

Título do estudo: Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1

Pesquisador responsável: Luis Fernando Fernandes Adan

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1”. Neste estudo, pretendemos investigar se existe relação entre a deficiência de vitamina D e a lesão da retina (retinopatia) em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1 que são acompanhados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA).

Para este estudo, adotaremos os seguintes procedimentos: coleta de amostras de sangue e o exame de fundo de olho, procedimentos que já são feitos por você rotineiramente, e a aplicação de um questionário. Esclarecemos que o questionário tem perguntas simples e será aplicado no mesmo dia da consulta agendada no CEDEBA, em local reservado. Informamos que uma amostra do sangue coletado será utilizada para examinar os níveis de vitamina D, o que faz parte do estudo. As outras amostras coletadas serão utilizadas para outros exames, que já são realizados por você como parte da rotina de acompanhamento no CEDEBA e os resultados desses exames também serão usados para análise no estudo. Esclarecemos também que os pesquisadores terão acesso ao prontuário de cada participante do estudo para analisar algumas informações básicas.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) no CEDEBA. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo e você não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo não trará riscos adicionais para você, tendo em vista que o procedimento de coleta de sangue já é realizado por você rotineiramente. Os riscos associados com a coleta de sangue incluem hematoma, dor ou outro desconforto no local da coleta e raramente ocorrem desmaios e infecções no local da coleta. Os cuidados para minimizar esses riscos serão tomados.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de mais esclarecimentos, pode nos contatar pelo telefone (71) 99157-3047 e falar com Nara Lima de Queiroz, que é pesquisadora assistente, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA), localizado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil, telefone (71) 3283-5564. O contato institucional do pesquisador responsável, Dr. Luis Fernando Fernandes Adan, é (71) 3283-5577 e o seu endereço institucional é Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Este

termo deverá ser preenchido e assinado se você, depois de ser esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concorde em participar desse estudo.

Salvador, _____ de _____ de 2016

Nome do (a) menor

Assinatura do (a) menor

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura da pesquisadora assistente

ANEXO5. Questionário

Questionário

Título do estudo: Associação entre concentração de vitamina D e retinopatia em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1.

Nome: _____ Nº de prontuário: _____

Médico assistente: _____ Data da consulta: _____

Telefones: 1) _____ 2) _____ E-mail: _____

Gênero: () Masculino () Feminino

Idade: _____ Data de nascimento: _____

Tempo de duração do Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): _____

Altura: _____ Peso: _____ IMC: _____

Pressão arterial sistólica: _____ Pressão arterial diastólica: _____

Glicemia capilar: _____

O (a) paciente possui alguma alteração na paratireóide (hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo,...)? () Sim () Não

O (a) paciente possui tumor de órbita? () Sim () Não

Perguntar ao paciente:

- O (a) senhor (a) fez reposição de vitamina D nos últimos 12 meses? () Sim () Não
- O (a) senhor (a) fez reposição de cálcio nos últimos 12 meses? () Sim () Não

Quais são os valores dos seguintes exames laboratoriais do (a) paciente?

Glicose de jejum:	Fósforo:
Hemoglobina A _{1c} :	Cálcio:
Colesterol total:	Creatinina:
HDL:	Microalbuminúria:
LDL:	TSH:
Triglicérides	T4 livre:
Paratormônio:	

Local da coleta? () CEDBA () Outro local