EFEITOS DO COLECALCIFEROL NA PROTEINÚRIA DA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

Natália de Castro Pecci Madalena
Marcus Gomes Bastos
Carla Márcia Moreira Lanna
Luiz Carlos Ferreira de Andrade

EDITORIA CONHECIMENTO LIVRE

Natália de Castro Pecci Madalena
Marcus Gomes Bastos
Carla Márcia Moreira Lanna
Luiz Carlos Ferreira de Andrade

EFEITOS DO COLECALCIFEROL NA PROTEINÚRIA DA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

1ª ed.

Piracanjuba-GO
Editora Conhecimento Livre
Piracanjuba-GO

1ª ed.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Madalena, Natália de Castro Pecci
M114E EFEITOS DO COLECALCIFEROL NA PROTEINÚRIA DA DOENÇA RENAL
DIABÉTICA / Natália de Castro Pecci Madalena. Marcus Gomes Bastos. Carla Márcia Moreira Lanna. Luiz
Carlos Ferreira de Andrade. – Piracanjuba-GO

Editora Conhecimento Livre, 2021

88 f.: il

DOI: 10.37423/2021.edcl382

ISBN: 978-65-5367-014-3

Modo de acesso: World Wide Web

Incluir Bibliografia

1. colecalciferol 2. doença-renal-diabetica 3. proteinúria I. Madalena, Natália de Castro Pecci II.
Bastos, Marcus Gomes III. Lanna, Carla Márcia Moreira IV. Andrade, Luiz Carlos Ferreira de V.
Título

CDU: 613

<https://doi.org/10.37423/2021.edcl382>

**O conteúdo dos artigos e sua correção ortográfica são de responsabilidade exclusiva dos seus
respectivos autores.**

EDITORA CONHECIMENTO LIVRE

Corpo Editorial

Dr. João Luís Ribeiro Ulhôa

Dra. Eyde Cristianne Saraiva-Bonatto

MSc. Frederico Celestino Barbosa

MSc. Carlos Eduardo de Oliveira Gontijo

MSc. Plínio Ferreira Pires

Editora Conhecimento Livre

Piracanjuba-GO

2022

10.37423/2021.edcl382

Ao meu querido marido e amigo, Felipe, que me acompanhou e apoiou desde o início. São 15 anos de amor, cumplicidade e harmonia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter colocado a Arte da Medicina nos caminhos que Ele desenhou para mim. Que eu possa honrá-la também na vida acadêmica.

Aos meus orientadores, Luiz Carlos Ferreira de Andrade, Marcus Gomes Bastos e Carla Lanna, por confiarem em mim e pela paciência a cada dificuldade que enfrentamos. Obrigada pela oportunidade de uma pós-graduação de qualidade em minha cidade.

A todos os professores do programa de pós graduação em saúde brasileira e á todos os colegas com quem convivi e dividi alegrias e expectativas.

Ao Felipe por acreditar nos meus sonhos e me apoiar sempre.

Aos meus pais , Salvatore e Tânia, que me carregam no colo até hoje. Sem o apoio deles nada seria possível. Ao meu irmão Ítalo, cientista desde criança.

Aos meus amigos endocrinologistas, com quem partilho os desafios dessa especialidade médica tão rica e completa. Ao serviço de endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, onde fiz minha residência médica, na pessoa do Dr. Alberto Aloysio e ao serviço de endocrinologia do HU UFJF, na pessoa da Dra Mônica Barros, pela confiança.

À Fundação IMEPEN pelo apoio financeiro e ao Centro Hiperdia pelo apoio logístico à pesquisa.

Aos farmacêuticos Alessandra Marquito, Flávio Cabral e Márcio Augusto pela participação fundamental no projeto e à Dra Lize Vargas Ferreira por cuidar dos pacientes que foram motivo dessa pesquisa, enquanto eu cuidava da Isadora. Ao Fernando Colugnati pela análise estatística. A todos os colaboradores do centro Hiperdia que de alguma forma contribuíram para esse estudo.

Aos doutores que participaram da banca de avaliação, dra. Hélyady, dra. Natália e dr. Alberto, pela contribuição fundamental na finalização dessa dissertação.

Aos pacientes participantes desse protocolo, muito obrigada.

E à Isadora, a quem eu dedico tudo de bom que acontece na minha vida.

Resumo

Introdução: Estudos recentes vêm demonstrando efeito antiproteinúrico do calcitriol e seus análogos. No entanto, estudos com colecalciferol ainda são escassos. **Objetivos:** Avaliar o efeito do colecalciferol na proteinúria de indivíduos com doença renal diabética (DRD). **Métodos:** Foram incluídos vinte indivíduos diabéticos com albuminúria na faixa de 300 mg a 3,5 g/24h, já em tratamento otimizado com inibidores do sistema renina angiotensina. O estudo foi realizado em 3 etapas: seleção e estabilização clínica, intervenção e washout. Na fase de intervenção, os participantes foram randomizados para receber tratamento mensal com colecalciferol (Depura[®]) na dose de 100.000 UI se 25(OH)D <20 ng/ mL ou 50.000 UI se 25(OH)D >20 ng/ mL ou placebo e amostras de sangue e urina de 24 horas foram coletadas antes da intervenção, após 2 e 4 meses de tratamento e 2 meses após sua interrupção. **Resultados:** A prevalência de 25(OH)D <30 ng/mL foi de 55%. A média de vitamina D foi de 27± 5,77 ng/mL no grupo colecalciferol e 25,9 ng/mL no placebo (p=0,57). Após o tratamento não se observou elevação estatisticamente significativa nas concentrações de 25(OH)D no grupo colecalciferol com as doses utilizadas (p = 0,09). Também não foram observadas alterações estatisticamente diferentes nos níveis de proteinúria entre os grupos placebo e colecalciferol durante o período de tratamento. **Conclusão:** Doses médias mensais de 50.000 UI de colecalciferol não foram eficazes na redução de proteinúria em indivíduos diabéticos sem deficiência de vitamina D.

Descritores: Vitamina D; Colecalciferol; Complicações do diabetes; Proteinúria; Insuficiência renal crônica.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Eventos que levam à formação da vitamina D3 na pele	26
Figura 2: Metabolismo da vitamina D	31
Figura 3: ciclo de ativação do sistema renina angiotensina e mecanismo de elevação compensatória da renina.....	34
Figura 4: Potenciais efeitos renoprotetores da vitamina D na lesão renal	39
Figura 5: Organograma de seleção dos participantes do estudo	55
Figuras 6 e 7:Comportamento 25(OH)D e proteinúria durante o estudo	58-59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios diagnósticos para definição de DRC	15
Quadro 2: Estágios da DRC	16
Quadro 3: Orientações para o tratamento da doença renal crônica	17
Quadro 4: Estágios da doença renal diabética segundo Mogensen.....	21
Quadro 5: Anormalidades da excreção urinária de albumina	22
Quadro 6: Fatores de risco para doença renal diabética	23
Quadro 7: Metas laboratoriais para o controle do DM	24
Quadro 8: Quantidade de vitamina D- alimentos e após exposição solar	27
Quadro 9: Nomenclatura da vitamina D	28
Quadro 10: Tecidos que expressam VDR	30
Quadro 11: Valores de ingesta da vitamina D recomendados pelo IOM e pela Endocrine Society	42
Quadros 12,13 e 14:procedimentos na fase de estabilização clínica, tratamento e washout	49/51/52
Quadro 15: Exames de sangue, metodologia e valores de referência.....	53
Quadro 16: exames em urina de 24 h ,metodologia e referência	53
Quadro 17: Dados de função renal e urina de 24 horas	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais dos grupos placebo e vitamina D antes da intervenção	56
Tabela 2: Características da amostra durante a intervenção	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ang II Angiotensina II

BMP Proteína morfogenética óssea

BRAT1 Bloqueador do receptor 1 da angiotensina

DBP Proteína ligadora da vitamina D

DM *diabetes mellitus*

DM1 *diabetes mellitus* tipo 1

DM2 *diabetes mellitus* tipo 2

DRC doença renal crônica

DRD doença renal diabética

EUA excreção urinária de albumina

ECA enzima conversora da angiotensina

FGF 23 fator 23 de crescimento de fibroblastos

HAS hipertensão arterial sistêmica

MBG membrana basal glomerular

ND nefropatia diabética

NF Kb fator nuclear kappa b

PKC α proteína quinase C alfa

PTH hormônio da paratireóide

RANK receptor ativador do NFkB

RANKL ligante do receptor ativador do NFkB

RFG ritmo de filtração glomerular

RXR receptor do ácido 9 cis- retinóico

SRAA sistema renina-angiotensina-aldosterona

TPRV receptores tipo transitório potencial vanilóide

TFG taxa de filtração glomerular

TGF β fator de crescimento e transformação beta

TRS terapia renal substitutiva

UVB ultravioleta

VDR receptor de vitamina D

VDRE elementos responsivos à vitamina D

Sumário

1. INTRODUÇÃO:.....	12
2. DOENÇA RENAL CRÔNICA:	13
2.1. PREVALÊNCIA E DEFINIÇÃO:.....	13
2.2 ESTADIAMENTO:	15
2.3. TRATAMENTO:	15
3. DOENÇA RENAL DIABÉTICA:	17
3.1. DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA:	17
3.2. FISIOPATOLOGIA:	17
3.2.1. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS:.....	17
3.2.2 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS:.....	18
3.2.3. LESÃO DE PODÓCITOS E HIPERATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA:	18
3.3. ESTÁGIOS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA:	20
3.4. TRATAMENTO ATUAL DA DRD:	23
4. VITAMINA D:.....	24
4.1. SÍNTESE E METABOLISMO:	24
4.2 AÇÕES DA VITAMINA D:.....	30
4.2.1 AÇÕES CLÁSSICAS DA VITAMINA D:	30
4.2.2 AÇÕES NÃO CLÁSSICAS DA VITAMINA D:	32
4.2.2.1. EFEITO RENOPROTETOR E ANTIPROTEINÚRICO:	32
4.2.2.2. EFEITO RENOPROTETOR ANTIINFLAMATÓRIO E IMUNOMODULATÓRIO:	37
4.3. DETERMINAÇÃO DO STATUS DA VITAMINA D:.....	38
4.4 MÉTODOS DE DOSAGEM:.....	39
4.5. HIPOVITAMINOSE D.....	40
4.5.1 DEFINIÇÃO:	40
4.5.2.1 PREVALÊNCIA :	41
4.5.2.2. PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NO BRASIL:	41
4.5.3.1 CAUSAS DE HIPOVITAMINOSE D:	42

4.5.3.2. DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D NA DRC:	44
4.5.4. TRATAMENTO:	44
5. JUSTIFICATIVA:	45
6. HIPÓTESE:	45
7. OBJETIVOS:	45
7.1. PRIMÁRIOS:	45
7.2. SECUNDÁRIOS:.....	45
8. PACIENTES E MÉTODOS:	46
8.1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA:	46
8.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO PARA A FASE DE INTERVENÇÃO:	46
8.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	46
8.2.2. CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO:.....	46
8.3. CRITÉRIOS DE PARADA DO ESTUDO:	47
8.4. RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO:.....	47
8.5. PROCEDIMENTOS:.....	47
8.6. METODOLOGIA DE REALIZAÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS:	51
9. ESTATÍSTICA.....	53
10. RESULTADOS:.....	53
11. DISCUSSÃO:	60
12. APÊNDICES:.....	63
12.1 FICHA DE COLETA DE DADOS.....	63
12.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	67
15. ANEXOS:	76
15.1. CÁLCULO DA AMOTRA:	76
15.2. ARTIGO SUBMETIDO:	77
INTRODUÇÃO:	80
MÉTODOS:	80
RESULTADOS:	81

DISCUSSÃO:	82
CONCLUSÃO:	82
AGRADECIMENTOS:	84
REFERÊNCIAS	85

1. INTRODUÇÃO:

A doença renal diabética (DRD) é uma das complicações mais graves do *diabetes mellitus* (DM), afetando aproximadamente 15 a 25% dos indivíduos com DM tipo 1 (DM1) e 30 a 40% daqueles com DM tipo 2 (DM2) (SCHRIJVERS;De VRIESE;FLYVBJERG, 2004). Há vários anos, em diversos países, a DRD é a etiologia mais freqüente de doença renal crônica (DRC) com necessidade de diálise ou transplante renal (LOCATELLI; POZZONI; DEL VECCHIO, 2004). Os EUA apresentam a maior incidência anual de DRC causada pelo DM, sendo que 40% dos pacientes com falência funcional renal são diabéticos (IDF, 2009; FOLEY; COLLINS, 2007). Uma revisão sobre terapia renal substitutiva (TRS) na Europa, no período de 1997 a 2006, encontrou incidência crescente da DRD, principalmente entre os pacientes com DM2 (KRAMER, et al., 2009). Aqui no Brasil, a DRD constitui a segunda causa mais comum de DRC estágio final e a principal causa de falência funcional renal entre os pacientes em diálise peritoneal (SESSO, et al., 2011; FERNANDES, et al., 2010).

Várias são as causas para o crescente aumento dessa complicação crônica do DM. Dentre elas, destacam-se o aumento da incidência do DM, o envelhecimento da população e o aumento da sobrevida dos portadores de DRC.

É importante ressaltar que os pacientes diabéticos, ao entrarem em programa de diálise, apresentam maior mortalidade que indivíduos com DRC de outra etiologia e isso provavelmente deve-se às suas piores condições cardiovasculares no início do tratamento dialítico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, VIGITEL, 2011; LOCATELLI; POZZONI; DEL VECCHIO, 2004; KOCH, et al., 1993; GROSS, et al., 2007; ADLER, et al., 2003). O principal marcador da DRD é a presença de proteinúria que constitui o fator de risco independente mais relevante em relação à progressão da DRC (KIRSZTAJN, et al., 2011)

Em virtude do prognóstico desfavorável das fases avançadas da DRD é fundamental que seja identificada precocemente. No entanto, a expansão da DRC em estágio final causada pelo DM vem ocorrendo a despeito das estratégias terapêuticas atuais. Nos últimos anos, estudos vêm revelando importante papel da vitamina D e seus análogos contra a injúria renal, sugerindo uma nova perspectiva terapêutica renoprotetora (LI,2009).

A vitamina D é um secoesteróide que tem como principal fonte a síntese cutânea, sendo o restante obtido pela alimentação e uso de suplementos (HEWISON, et al.,2000; SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009). A vitamina D de origem cutânea ou dietética não é biologicamente ativa e necessita passar por processo de ativação através de hidroxilação hepática sendo convertida em 25(OH)D ou calcidiol que

é a fração utilizada para avaliar o estoque da vitamina D no organismo. Esta, por sua vez, necessita nova hidroxilação, pela enzima 1α hidroxilase, para ser convertida na forma ativa, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ou calcitriol (DUSSO. BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; BOUILLON, et al., 2008).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é considerada um hormônio, uma vez que age através da ligação a um receptor de alta afinidade, o receptor da vitamina D (VDR), para exercer suas ações em diferentes órgãos (LI, 2009).

Não existe, até o momento, consenso sobre os níveis considerados ótimos para a $25(\text{OH})\text{D}$. Segundo a literatura, concentrações de $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ ng/mL podem ser consideradas como indicativas de suficiência de vitamina D, enquanto valores na faixa de 21-29 ng/mL como insuficiência e ≤ 20 ng/mL como deficiência de vitamina D (HOLICK, 2007).

As ações classicamente atribuídas à vitamina D estão relacionadas à homeostase dos níveis de cálcio e fósforo através de interação com os rins, ossos, glândulas paratireóides e intestino. No entanto, a presença do VDR e da enzima 1α hidroxilase em praticamente todas as células sugere que a ativação local da vitamina D para ação autócrina ou parácrina tenha outras funções fisiológicas, que vão além das ações tradicionais. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e seus análogos sintéticos vem sendo reconhecidos por seus potenciais efeitos renoprotetores, antiproliferativos e imunomoduladores (DUSSO;BROWN; SLATOPOLSKY,2005).

Diferentes mecanismos podem estar relacionados à ação renoprotetora da vitamina D, incluindo efeitos vasculares, anti inflamatórios e anti proteinúricos, proteção dos podócitos, assim como inibição do sistema renina angiotensina (SRA) (DOORENBOS et al, 2009).

2. DOENÇA RENAL CRÔNICA:

2.1. PREVALÊNCIA E DEFINIÇÃO:

A doença renal crônica constitui importante problema de saúde pública mundial e é definida pela presença de anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, mantidas por pelo menos 3 meses (KDOQI, 2002). Acomete aproximadamente 10% da população adulta na Europa, Ásia, América do Norte e Austrália, o que corresponde a mais de 50 milhões de pessoas, das quais mais de 1 milhão tem necessidade de diálise (JAMES; HEMMELGARN; TONELLI, 2010; K/DOQI, 2007). No Brasil, terceiro país do mundo em número de pacientes em diálise, estima-se que já são mais de 90.000 realizando alguma modalidade de TRS (PECOITS, et al., 2007; SESSO, et al., 2011).

Nos países desenvolvidos, há vários anos, a causa mais freqüente de DRC em estágio dialítico é a nefropatia diabética (LOCATELLI; POZZONI; DEL VECCHIO, 2004; KDOQI, 2012).

No Brasil, segundo dados do censo de diálise de 2010, as doenças primárias que mais levaram à doença renal foram a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (35%) e o DM (28%), mostrando tendência de aumento da prevalência do DM como causa da DRC em relação ao censo anterior (SESSO et al., 2008; SESSO et al., 2011). Entre os indivíduos em diálise peritoneal, o DM aparece como a etiologia mais comum para a DRC (FERNANDES, et al., 2010). Corroborando esses dados, estudo retrospectivo com pacientes em diálise na cidade de Cascavel no Paraná, encontrou aumento progressivo na prevalência do DM como etiologia da DRC com necessidade de diálise (PERES et al., 2007).

Em nosso meio, em estudo realizado com banco de dados laboratoriais, foi observado que 9,6% da população adulta ambulatorial de Juiz de Fora apresenta ritmo de filtração glomerular (RFG) <60 mL/min/ $1,73$ m², sendo que, em 0,8% dos indivíduos, o RFG encontrado foi inferior a 30 mL/min/ $1,73$ m², ou seja, estágios 4 e 5 da DRC (BASTOS et al., 2009). Este percentual corresponde a cerca de um milhão de pacientes com grandes possibilidades de evolução para terapia renal substitutiva na população adulta brasileira.

Para a definição e classificação da DRC, em 2002, o documento “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” da National Kidney Foundation introduziu um conceito que considera tanto a presença de injúria renal, definida por alterações morfológicas ou funcionais dos rins, quanto o nível de função renal dado pelo RFG, independente do tipo de nefropatia subjacente (K/DOQUI, 2002). Com base neste conceito, a presença de um ou ambos os critérios explicitados no quadro 1, por pelo menos 3 meses, é usada para definir DRC :

Marcador	Parâmetro
Marcadores de lesão renal (um ou mais)	<ul style="list-style-type: none">• Albuminúria (≥ 30 mg/24h ou ≥ 30 mg/g ou ≥ 3 mg/mmol)• Sedimentos urinários anormais• Alterações eletrolíticas devidas a lesão tubular• Alterações histopatológicas• Alterações estruturais em exames de imagem• Passado de transplante renal
Redução do RFG	RFG < 60 mL/min/ $1,73$ m ² com ou sem lesão renal

Quadro 1: Critérios diagnósticos para doença renal crônica.

Fonte: KDOQI 2002; KDIGO, 2013

2.2 ESTADIAMENTO:

Uma vez definida, a DRC deve ser estagiada de acordo com os critérios expostos no quadro 2 (KDIGO, 2013):

Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1.73 m ²)
1	lesão renal com RFG normal ou aumentada	≥ 90
2	lesão renal com redução leve da TFG	60-89
3A	lesão renal com redução moderada da TFG	45 -59
3b	lesão renal com redução moderada da TFG	30-44
4	lesão renal com redução acentuada da TFG	15-29
5	falência renal	<15

Quadro 2: estágios da DRC. Na ausência de dano renal aparente, os estágios 1 e 2 Não caracterizam DRC.

Fonte: KDIGO 2013

2.3. TRATAMENTO:

O acompanhamento do paciente com DRC deve ser baseado em três princípios: o diagnóstico precoce da doença, o encaminhamento imediato para tratamento nefrológico e a implementação de medidas para preservar a função renal (BASTOS; KIRSTAJN, 2011). O tratamento conservador da DRC, na fase pré-dialítica, depende do controle dos principais fatores de risco para a doença, como HAS, DM e proteinúria, assim como das suas complicações como anemia, acidose metabólica e distúrbio mineral ósseo. No quadro 3, estão resumidas as premissas do tratamento.

Tratamento	Recomendações e observações
Controle da HAS	<p>a) Pacientes com DRC e proteinúria >1,0 g/dia:</p> <ul style="list-style-type: none"> recomenda-se o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou aos bloqueadores do receptor 1 da angiotensina (BRAT 1). Nível pressórico recomendado < 125/75 mmHg; <p>b) Pacientes com DRC e proteinúria <1,0 g/dia:</p> <ul style="list-style-type: none"> recomenda-se o tratamento com IECA, BRAT 1. Nível pressórico recomendado é < 130/80 mmHg; <p>c) Pacientes com DRC e albuminúria <30 mg/g: nível pressórico recomendado ≤140/90 mmHg</p>
Controle da proteinúria	<ul style="list-style-type: none"> Os IECAS e os BRAT 1 são as medicações de eleição para a redução da albuminúria. Medidas adicionais: controle da ingestão de proteínas e redução do peso corporal (para pacientes com Índice de Massa Corporal acima do normal). Não existem evidências suficientes para recomendar o uso concomitante de IECA e BRAT1 para prevenção da progressão da DRC
Ingestão de proteínas e sal	<ul style="list-style-type: none"> Proteínas: 0,8 g/Kg/dia se RFG <30 ml/min/1.73 m² Cloreto de sódio: <5 g/dia
Controle da anemia	<ul style="list-style-type: none"> Anemia é definida como hemoglobina <13,0 g/dL no homem e <12,0 g/dL na mulher Recomendação: manter hemoglobina entre 11,0-12,0 g/dL.
Controle do distúrbio mineral ósseo	<ul style="list-style-type: none"> Monitorização do cálcio, do fósforo e do paratormônio em todos os pacientes com DRC estágios 4 e 5 e nos pacientes no estágio 3 que apresentam perda progressiva da FG.
Controle da acidose metabólica	<ul style="list-style-type: none"> Correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio oral Objetivo: manter o bicarbonato sérico (dosado em sangue venoso) acima de 22 mEq/L.
Controle da hiperglicemia	Na seção sobre doença renal diabética

Quadro 3: Orientações para o tratamento da doença renal crônica.

Fontes: KDIGO, 2013; BASTOS, BREGMAN e KIRSZTAJN, 2010

3. DOENÇA RENAL DIABÉTICA:

3.1. DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA:

A expressão “doença renal diabética” (DRD) é utilizada para o diagnóstico de presunção da doença renal causada pelo DM, enquanto o termo “nefropatia diabética” (ND) tende a ficar reservado para os raros casos em que há necessidade de biópsia renal para fechar o diagnóstico (K/DOQI, 2007).

É uma complicação crônica frequente cujo principal marcador é a albuminúria. Acomete aproximadamente 15 a 25 % dos pacientes com DM1 e 30 a 40% daqueles com DM2, sendo a causa mais frequente de DRC em estágio dialítico nos países desenvolvidos e a segunda causa no Brasil (SCHRIJVERS; De VRIESE; FLYVBJERG, 2004; LOCATELLI; POZZONI; DEL VECCHIO, 2004; SESSO, et al., 2011). Em uma coorte de 52 indivíduos brasileiros, diabéticos, inicialmente normoalbuminúricos, foi observada uma incidência cumulativa de 31 % em dez anos (MURUSSI et al., 2002). Nas ultimas décadas essa complicação vem ficando progressivamente menos frequente nos pacientes com DM1, provavelmente devido à melhora do controle glicêmico e pressórico, mas o mesmo não se repete nos pacientes com DM2 (HOVIND, et al. 2003; YOKOYAMA, et al., 2000). Além da elevada prevalência, a DRD também está associada à maior mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares. (GROSS et al., 2007; ADLER et al., 2003).

3.2. FISIOPATOLOGIA:

A hiperglicemia parece ser o principal fator determinante no desenvolvimento da DRD. É estímulo para diversas vias patológicas que levam à lesão renal, como cascatas de fatores pró-inflamatórios e o sistema renina angiotensina (SRA), além de desencadear a formação de radicais livres de oxigênio pela ativação de sinais intracelulares normalmente inativos, como aumento do metabolismo da glicose intracelular pela via dos polióis e das hexosaminas, aumento de produtos finais de glicação avançada e ativação de isoformas da proteína kinase C (LI,2009; BROWNLEE,2001). O estado de inflamação crônico promovido pela hiperglicemia pode ser o fator chave que desencadeia as alterações metabólicas, hemodinâmicas e estruturais típicas da DRD (LIM; TESCH, 2012).

3.2.1. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS:

As alterações hemodinâmicas, hiperfiltração e hiperperusão, ocorrem precocemente na fisiopatologia da DRD, por defeito na autorregulação da constrição das arteríolas aferente e eferente do glomérulo, com menor resistência ao fluxo na arteríola aferente, levando a aumento da pressão

capilar glomerular (WOLF, 2004). Uma vez alterada a hemodinâmica glomerular, a tensão e deformação mecânica induzem à liberação local de citocinas e fatores de crescimento como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do fator de crescimento e transformação β (TGF β) e esse pode ser o elo entre as alterações hemodinâmicas e aquelas ditas estruturais que culminam com a glomeruloesclerose (ZIYADEH; WOLF, 2008).

3.2.2 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS:

Uma vez perpetuada a hiperglicemia, às alterações hemodinâmicas seguem-se as alterações estruturais, presentes de forma difusa nos rins e não apenas nos glomérulos como classicamente descrito como glomeruloesclerose nodular por Kimmelstiel e Wilson. Por ser uma doença sistêmica, o DM cursa também com atrofia tubular e fibrose intersticial. A primeira mudança estrutural é a expansão mesangial levando a aumento da espessura da membrana basal glomerular (MBG). O TGF β parece ser o principal envolvido nesse processo. Essas alterações podem ser detectadas nos primeiros 2 anos de início do DM (ZIYADEH;WOLF, 2008).

O TGF β é uma citocina, pertence à superfamília que compreende também as inibinas e ativinas e a proteína morfogenética óssea (BMP). Tem ação estimulatória sobre a produção das proteínas da matriz extracelular, incluindo fibronectina e colágeno, e inibitório sobre as proteinases que as degradam. Esse efeito, em excesso, pode levar à fibrose, base fisiopatológica das glomerulonefrites e da nefropatia diabética (FUKUDA et al , 2009; SCHNAPER et al, 2003).

3.2.3. LESÃO DE PODÓCITOS E HIPERATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA:

Mais recentemente, outra estrutura, o podócito, vem sendo implicada no desenvolvimento da DRD. O podócito é uma célula epitelial altamente diferenciada localizado externamente à alça capilar glomerular, mas conectado à sua membrana basal através de extensões do corpo celular chamadas processos podocitários. Entre os processos podocitários fica a fenda de filtração com sua porção permeável, o diafragma da fenda, cujos poros são formados pela interação dos podócitos com proteínas como a nefrina e normalmente limitam a passagem de proteínas maiores como a albumina. Podócitos tem como funções principais dar suporte à alça capilar glomerular, impedir a passagem de proteínas maiores que 40.000 daltons e auxiliar na reparação da membrana basal glomerular (JEFFERSON, et al., 2011; MENON, et al., 2012). Estudos com biópsias renais em pacientes diabéticos encontraram redução do número de podócitos assim como alteração em sua estrutura o que parece

estar associado com progressão da doença renal, surgimento e agravamento de proteinúria (ZIYADEH; WOLF, 2008).

Os mecanismos de lesão de podócitos na DRD ainda não estão totalmente estabelecidos, mas já são conhecidos os efeitos danosos da hiperativação do sistema renina angiotensina (SRA). O SRA pode ser considerado uma cascata regulatória que tem como principal efector a angiotensina II (AngII) (LI, 2009). Classicamente, a função do SRA é manter a pressão arterial através de vasoconstrição mediada pela Ang II e pela retenção de sódio nos ductos coletores renais, estimulada pela aldosterona. No entanto, nos últimos anos, foram demonstradas diversas outras ações, relacionadas à atividade pró-inflamatória e pró-fibrótica e envolvimento em alterações patológicas que levam à progressão da DRC e também da DRD. O processo de geração da Ang II ocorre em dois passos, sendo que o primeiro é a clivagem do angiotensinogênio de origem hepática em angiotensina I pela renina liberada pelas células justaglomerulares renais e o segundo é a conversão da angiotensina I em Ang II pela enzima conversora da angiotensina (ECA) (RUSTER; WOLF, 2006).

As células renais do aparelho justaglomerular também são capazes de sintetizar todos os componentes dessa via e a ativação local parece ser a mais importante na fisiopatologia da DRD, uma vez que as concentrações de Ang II são até 1000 vezes maiores no interstício renal que no plasma (CAREY; SIRAGY, 2003)

A hiperativação do SRA está diretamente relacionada à fisiopatologia da proteinúria, o marcador mais importante da DRD. A Ang II age diretamente aumentando a resistência na arteríola eferente do glomérulo e indiretamente induzindo a expressão do TGF β , o qual prejudica a autorregulação da arteríola aferente. Na barreira de filtração glomerular, a Ang II reduz a síntese de proteoglicanos com carga negativa e a transcrição da nefrina, proteína cujo sinal é importante para a sobrevivência do podócito, sendo que sua inibição resulta em apoptose podocitária. (RUSTER; WOLF, 2006).

Estudos com culturas de células demonstraram que a exposição de podócitos de camundongos a ambiente com excesso de glicose leva à ativação local do SRA através de diversos mecanismos, como aumento da síntese e da atividade da renina, produção de Ang II não só pela via clássica, mas também de forma independente da ECA, aumento dos níveis de receptores 1 da Ang II e da pró-renina (DURVASULA; SHANKLAND, 2008)

3.3. ESTÁGIOS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA:

As alterações hemodinâmicas e as estruturais iniciais não causam manifestações clínicas ou laboratoriais. No entanto, se a hiperglicemia for mantida, a doença evoluiu e surge o primeiro sinal que é a presença na urina de proteínas de baixo peso, não detectadas pelos métodos laboratoriais rotineiros, a chamada microalbuminúria. Já as fases mais avançadas são caracterizadas por proteinúria, queda da taxa de filtração glomerular e glomeruloesclerose (SCHRIJVERS; De VRIESE; FLYVBJERG, 2004). O diagnóstico definitivo é através da biópsia renal, mas, na maioria dos casos, a doença é identificada através do achado de elevação da excreção urinária de albumina (EUA), sem necessidade da biópsia (KDOQI, 2007).

Na década de 1980, Mogensen caracterizou a DRD em 5 estágios clássicos, resumidos no quadro 4:

Estágios	Características
1- Hipertrofia e Hiperfiltração	<ul style="list-style-type: none"> • Presentes desde o início da doença
2- Lesão renal sem sinais clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Em média 2 anos após início da doença • Na biópsia renal: espessamento da membrana basal glomerular
3- Nefropatia incipiente (microalbuminúria)	<ul style="list-style-type: none"> • Após 10 a 15 anos em 40% dos pacientes
4- Nefropatia clínica (proteinúria)	<ul style="list-style-type: none"> • Após 15 a 20 anos em 30-40% dos pacientes • Característico: glomeruloesclerose nodular focal e difusa
5- DRC estágio final	<ul style="list-style-type: none"> • Após 25 a 30 anos

Quadro 4: Estágios da doença renal diabética (modificado de MOGENSEN; CHRISTENSEN; VITTINGHUS, 1983)

Clinicamente, a DRD pode ser demonstrada pela presença de microalbuminúria ou macroalbuminúria. A microalbuminúria é definida através da relação albumina/creatinina na urina abaixo de 300 mg/g. Valores acima de 300 mg/g caracterizam a macroalbuminúria, a qual é associada a declínio progressivo da taxa de filtração glomerular, aumento nos níveis pressóricos e alto risco de falência renal. O achado de EUA elevada deve ser confirmado na ausência de situações que possam causar sua elevação transitória, como infecção do trato urinário, descompensações da glicemia, exercícios físicos, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e doença febril aguda. Além desses fatores, existem variações diárias na excreção de albumina. Dessa forma, para que seja confirmada a presença de

albuminúria, são necessárias pelo menos 2 de 3 amostras de urina, colhidas no intervalo de 3 a 6 meses, com valores elevados. (KDOQI, 2007; GROSS et al., 2005; SCHRIJVERS; De VRIESE; FLYVBJERG, 2004; ADA, 2004).

A pesquisa de albuminúria pode ser feita através de amostra isolada de urina ou em urina de 24 horas e os valores podem ser expressos em unidades diferentes por diferentes conforme detalhado no quadro 5:

Categoria	Excreção de albumina (urina de 24h)	UA/UC mg/g	UA/UC mg/mmol
Normal	< 30	< 30	<3
Microalbuminúria	30-299	30-299	3-30
Macroalbuminúria	≥ 300	≥ 300	>30

Quadro 5: Definição das anormalidades da excreção urinária de albumina. Onde: UA/UC=relação albumina/creatinina na urina

Fonte: modificado de ADA. Nephropathy in Diabetes, 2004; modificado de KDIGO, 2013.

A história natural da ND é mais bem conhecida nos pacientes portadores de DM1. Quando desenvolvem microalbuminúria, se não submetidos a intervenções específicas, aproximadamente 80 % evolui com aumento da EUA atingindo o estágio de macroalbuminúria em um período de 10-15 anos. A partir de então, sem tratamento, aproximadamente 50 % desses pacientes evolui para DRC estágio 5 em um período de 10 anos (ADA, 2004). Nos pacientes com DM2, a história de progressão não é tão clara, mas a avaliação de 5000 pacientes portadores de DM2 incluídos no “*United Kingdom Prospective Diabetes Study*” (UKPDS) demonstrou uma evolução de ausência de nefropatia para microalbuminúria de 2% ao ano e daí para macroalbuminúria de 2,8% ao ano. Nesse estudo, em pacientes com 10 anos de diagnóstico de DM, foi demonstrada prevalência de 24,9% para microalbuminúria, 5,3 % para macroalbuminúria e 0,8% para creatinina plasmática elevada ou de terapia de substituição renal (ADLER et al., 2003).

Em virtude do prognóstico desfavorável das fases avançadas da nefropatia diabética (ND), o ideal é identificar o envolvimento renal precocemente. O rastreamento periódico deve ser iniciado já ao diagnóstico em pacientes com DM 2, visto que aproximadamente 7 % deles já apresenta algum grau de nefropatia nessa fase, uma vez que o diabetes pode estar realmente presente anos antes de ser identificado. Nos pacientes com DM1, o rastreamento deve ser iniciado, a princípio, após 5 anos de diagnóstico (ADA, 2004; ADLER et al., 2003).

Os fatores de risco para a DRD, de acordo com estudos observacionais estão resumidos no quadro 6:

Fator de risco	Justificativa
Raça	Negros, mexicanos, índios Pima, hispânicos, nativos americanos e indo asiáticos.
Susceptibilidade genética	<ul style="list-style-type: none"> Sugerida pela observação de que apenas uma proporção de pacientes é afetada A pesquisa de famílias brasileiras com pelo menos 2 irmãos diabéticos encontrou agregação familiar dessa complicação(OR = 3,75) Polimorfismos gênicos provavelmente implicados: gene da ECA, do ENPP1 e PON₂
Hipertensão arterial sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> Fator de risco bem estabelecido Para cada redução de 10 mmHg na pressão sistólica média, existe redução de 13% do risco de complicações crônicas do DM O controle pressórico é a medida de prevenção secundária mais eficaz para retardar a progressão da doença.
Hiperglicemia	<ul style="list-style-type: none"> Fator de risco bem estabelecido O controle intensivo da glicemia é a principal medida de prevenção primária, capaz de prevenir o surgimento da DRD. Após estabelecidas as fases de micro e macroalbuminúria, o controle glicêmico parece favorecer a desaceleração da perda de função renal
Hiperfiltração	<ul style="list-style-type: none"> fator de risco provável, mas ainda necessita estudos para avaliar a necessidade de intervenção nessa fase.
Proteinúria	<ul style="list-style-type: none"> independente da fase da doença, à medida que aumenta a excreção urinária de albumina, aumenta o risco de evolução para fases mais avançadas da DRD

Fator de risco	Justificativa
Retinopatia	Considerada mais um marcador de risco para desenvolvimento da DRD por terem a mesma fisiopatologia e não um fator de risco clássico.
Tabagismo	<ul style="list-style-type: none"> parece estar associado a proteinúria mesmo em não diabéticos
Sexo masculino	<ul style="list-style-type: none"> Fator de risco provável, mas não confirmado em todos os estudos
Dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> Ainda não está bem estabelecida a relação causal, mas alguns estudos apontam para papel patogênico dos lípidos e da lipoproteína (a)

Quadro 6: Fatores de risco para desenvolvimento da doença renal diabética

Fontes: MURUSSI, et al., 2003; CANANI; GERCHMAN; GROSS, 1999.

3.4. TRATAMENTO ATUAL DA DRD:

O tratamento convencional da DRD é o mesmo para a DRC de outra etiologia, com ênfase no controle glicêmico intensivo e no uso de medicações inibidoras do SRA por seu efeito antiproteinúrico.

Já foi demonstrado que o controle glicêmico intensivo é capaz de atrasar o início da microalbuminúria e a progressão desta para macroalbuminúria (ADA, 2013). De acordo com o último posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes, as metas laboratoriais para o controle do DM podem ser visualizadas no quadro 7:

Parâmetro	Meta terapêutica
HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> <7% em adultos. <8% em idosos. <8,5% de 0 a 6 anos. <8% de 6 a 12 anos. <7,5% de 13 a 19 anos. <6,0 % na gravidez.
Glicemia de jejum	< 100 mg/dL
Glicemia pré prandial	< 110 mg/dL (aceitável até 130 mg/dL)
Glicemia pós prandial	< 140 mg/dL (aceitável até 160 mg/dL)

Quadro 7: Metas laboratoriais para o controle do DM

Fonte: Algoritmo para o Tratamento do Diabetes Tipo 2 – Diretrizes da SBD 2012.

4. VITAMINA D:

4.1. SÍNTESE E METABOLISMO:

A vitamina D é um secoesteroide cujas ações dependem de transformações metabólicas catalisadas por enzimas do citocromo P450 e tem como principal fonte a síntese cutânea, sendo o restante obtido pela alimentação e uso de suplementos (HEWISON et al., 2000; SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

A produção cutânea ocorre pela conversão do 7-deidrocolesterol, encontrado na membrana plasmática dos queratinócitos, em pré-vitamina D, sob influência da luz ultravioleta com comprimento de onda entre de 290 nm e 315 nm. Essa é uma reação fotoquímica não sendo necessária participação enzimática ou hormonal. A consequência é a quebra da ligação entre os carbonos C9 e C10 da molécula do 7-deidrocolesterol produzindo um composto termolábil intermediário que é a pré-vitamina D (BOUILLON et al., 2008; SLOMINSKI; WORTSMAN, 2000). Essa por sua vez, forma homodímeros e em 24 horas transforma-se em vitamina D3, também conhecida como colecalciferol (HOLICK, 1995 apud PREMAOR e FURLANETTO, 2006). Tanto a pré-vitamina D quanto o colecalciferol, quando submetidas a radiação solar contínua, passam a ser convertidas em outros esteróides como o lumisterol, o pirocalciferol e o taquisterol, que são inativos, daí não existir risco de intoxicação quando existe excessiva exposição solar (HOLICK, 2007; HOLICK, 2006). A figura 1 ilustra a reação de formação da vitamina D3.

Figura: 1 Eventos que levam à formação da vitamina D3 na pele (IOM, 2011)

A síntese da vitamina D3 na pele inicia-se pela exposição do 7 dehidrocolesterol à radiação ultravioleta com comprimento de onda entre 290 e 320 nm, formando inicialmente a pré vitamina D3, a qual em 24 horas é convertida em vitamina D3 ou colecalciferol. Essas reações são fotoquímicas e não dependem de controle hormonal ou enzimático. A exposição solar prolongada não induz à produção de níveis tóxicos de vitamina D3, uma vez que tanto a pré vitamina D3 quanto o colecalciferol quando

submetidos à radiação solar contínua passam a ser convertidos em outros esteróides como o lumisterol, pirocalciferol e taquisferol que são compostos inativos.

De acordo com revisão feita por Holick, 5 a 15 minutos de exposição diária ao sol, no período de 10 às 15 horas, já seria o suficiente para manter a taxa de produção da vitamina D em indivíduos com pele tipo II e III, ou seja, pessoas de pele branca que se queimam pela luz solar com facilidade e se bronzeiam minimamente (tipo II) ou que se queimam moderadamente e conseguem bronzeamento uniforme(tipo III) (FITZPATRICK; HOLICK, 2004).

A dieta é uma fonte alternativa de vitamina D, que pode ser encontrada sob a forma de vitamina D₂ ou D₃. A vitamina D₂, ou ergocalciferol, encontrada nas plantas, é o produto da radiação UVB sobre o ergosterol, formando uma molécula com esqueleto de 28 carbonos (HOLICK, 2007). A vitamina D₃ ou colecalciferol está naturalmente presente nos óleos de peixes como salmão e sardinha e nas gemas de ovos e difere da vitamina D₂ por ser composta por 27 carbonos. As duas formas também podem ser consumidas em alimentos fortificados ou suplementos (DOORENBOS et al., 2009; HOLICK, 2007). O quadro 7 lustra a quantidade de vitamina D nos alimentos e após exposição solar

Fonte	Teor de vitamina D
Óleo de fígado de bacalhau	400 a 1000 UI/ colher das de chá vitamina D ₃
Salmão fresco pescado (100g)	600 a 1000 UI vitamina D ₃
Salmão fresco cultivado (100g)	100 a 250 UI vitamina D ₃
Sardinha enlatada (100g)	300 UI vitamina D ₃
Atum enlatado (100g)	236 UI vitamina D ₃
Cogumelos Shitake fresco (100g)	100 UI vitamina D ₂
Cogumelo Shitake seco ao sol (100g)	1600 UI vitamina D ₂
Gema de ovo	20 UI vitamina D ₂ ou D ₃ /unidade
Luz solar / radiação UV	Exposição de braços e pernas a uma “dose eritematosa mínima” por 5-10 minutos = ingesta de 3.000 UI vitamina D ₃

Quadro 8: Quantidade de vitamina D nos alimentos e após exposição solar.

Modificado de Holick, 2007. Onde: IU = International Unit. É uma unidade baseada na atividade biológica. Define-se que 1 IU de vitamina D tem atividade de 0,025 µg de colecalciferol em ensaios com animais. Conversões para vitamina D₃: 40 UI = 1 µg . 2.5 nmol/L = 1 ng/mL (IOM, 2011). Dose eritematosa mínima: representa a energia necessária para determinar o mínimo eritema perceptível na pele exposta à radiação ultra violeta.

A vitamina D de origem cutânea ou dietética não é biologicamente ativa. Ambas precisam passar por processo de ativação através de hidroxilações hepática e renal (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; BOUILLON et al., 2008). No fígado ocorre a hidroxilação do carbono 25 da molécula da vitamina D₃, formando a 25 hidroxivitamina D 25(OH)D ou calcidiol. Pelo menos quatro enzimas, isoformas do citocromo P450, podem realizar essa conversão, mas a CYP2R1 também chamada de CYP 27A1 parece ser a principal. As concentrações plasmáticas de 25(OH)D, por refletirem tanto a vitamina D ingerida quanto a de produção endógena, e por aumentarem em proporção à entrada da vitamina D no fígado, costumam ser usados para avaliação do “status” da vitamina D no organismo. No entanto, a 25(OH)D também é biologicamente inativa e precisa passar por segunda reação de hidroxilação, agora nos rins, para ser transformada na forma ativa (BOUILLON et al., 2008; HOLICK, 2009).

Assim, nos rins, a 25 (OH) D serve como substrato da enzima 1 α hidroxilase (CYP 27B1) e é convertida na sua forma ativa, a 1,25(OH)₂D também chamada de calcitriol. Essa conversão, em condições fisiológicas, ocorre principalmente, mas não exclusivamente, nos rins. A enzima 1 α hidroxilase está presente não só nas células tubulares renais, mas também em diversos tecidos e tipos celulares como pele, placenta, próstata, mama, cólon, pulmão, pâncreas, paratireoides, monócitos e células do osso. Por isso nesses locais também pode ocorrer produção de 1,25(OH)₂D, para ações autócrinas e parácrinas, diferente da 1,25(OH)₂D de origem renal que tem ações endócrinas (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; BOUILLON et al., 2008; HEWISON et al., 2000). O quadro 8 resume a nomenclatura da vitamina D e seus metabólitos

Parâmetro	Vitamina D ₂	Vitamina D ₃	Terminologia Geral
Abreviação	D ₂	D ₃	D
Nomenclatura	Vitamina D ₂	Vitamina D ₃	Vitamina D
Sinônimo	Ergocalciferol	Colecalciferol	Calciferol
Abreviação	25 (OH)D ₂	25 (OH)D ₃	25 (OH)D
Nomenclatura	25 hidroxivitamina D ₂	25 hidroxivitamina D ₃	25 hidroxivitamina D
Sinônimo	Ergocalcidiol	Calcidiol	
Abreviação	1,25 (OH) ₂ D ₂	1,25 (OH) ₂ D ₃	1,25 (OH) ₂ D
Nomenclatura	1,25 dihidroxivitamina D ₂	1,25 dihidroxivitamina D ₃	1,25 dihidroxivitamina D
Sinônimo	Ergocalcitriol	Calcitriol	

Quadro 9: Nomenclatura da vitamina D. Fonte: Modificado de: JOHAL; LEVIN, 2009

Existem diferenças importantes entre a 25(OH)D e a 1,25(OH)2D. Enquanto a 25 (OH)D tem meia vida longa, em média de 3 semanas, a 1,25(OH)2D tem meia vida de apenas 4 a 6 horas e está presente na circulação em níveis 1000 vezes mais baixos que os da 25(OH)D (HOLICK, 2009). Além disso, diferente da reação de hidroxilação hepática, o processo de produção do calcitriol é rigidamente regulado, sendo o paratormônio (PTH), o cálcio, o fósforo os principais controladores da atividade da enzima 1 α hidroxilase. O cálcio advindo da dieta pode regular diretamente a expressão da enzima por mudanças na calcemia ou indiretamente por influenciar os níveis de PTH. A hipocalcemia é reconhecida por um receptor sensor de cálcio nas glândulas paratireoides levando à produção e liberação de PTH. Este, por sua vez, age nos rins aumentando a reabsorção de cálcio e estimulando a produção de renal de 1,25(OH)2D. Hipofosfatemia também aumenta a atividade da enzima 1 α hidroxilase, independente de mudanças nos níveis de PTH ou da calcemia e esse efeito pode ser mediado por fatores sistêmicos (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; HOLICK, 2006).

Por outro lado, os níveis circulantes de 1,25(OH)2D são negativamente regulados por mecanismos de retroalimentação, para minimizar o risco potencial de intoxicação pela vitamina D. A 1,25(OH)2D pode induzir a expressão da enzima 24 hidroxilase, responsável por reações de oxidação nos carbonos 23 e 24 tanto da 25(OH)D quanto da 1,25(OH)2D levando à sua inativação. A enzima 24 hidroxilase é regulada de forma inversa à α hidroxilase, ou seja, é ativada pela hiperfosfatemia e inibida pelo PTH. A 1,25(OH)2D também é capaz de estimular a produção do fator 23 de crescimento de fibroblastos (FGF23), fator de crescimento descrito recentemente, produzido pelo osso, capaz de induzir fosfatúria e inibir a atividade da 1 α hidroxilase (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; HOLICK et al, 2006; BOUILLON et al, 2008; WESSELING-PERRY; SALUSKY 2009).

A 1,25(OH)2D, dita vitamina D ativa, é considerada um hormônio uma vez que, ao ser produzido pelos rins, circula pelo corpo até ligar-se a um receptor para exercer suas ações (LEE, 2008). Além disso, ao contrário de outras vitaminas, sua suplementação oral não é essencial, visto que a síntese cutânea é capaz de manter as concentrações de 25(OH)D na presença de exposição solar adequada. Os efeitos biológicos da 1,25(OH)2D ocorrem através de sua ligação a um receptor de alta afinidade, o VDR, o qual faz parte da superfamília de receptores nucleares para hormônios esteroides e está virtualmente presente em todos os tecidos e células nucleadas humanas, com exceção das células vermelhas do sangue, musculatura estriada madura e células de Purkinje (DUSSO; BROWN: SLTOPOLSKY,2005; BOUILLON et al., 2008). A estrutura do VDR compreende um domínio amino-terminal, também chamado domínio A/B, um domínio de ligação ao DNA ou região C caracterizado por dois módulos de

zinco que se ligam diretamente ao DNA e um domínio carboxi-terminal multifuncional que pode servir de ligação com a vitamina D ou com outros receptores e moléculas moduladoras e que é também chamado de região E. Os domínios C e E estão ligados por uma região de dobradiça que confere flexibilidade e facilita a interação do VDR com o DNA, chamada região D (SUTTON e MACDONALD, 2003). O VDR, quando não está ligado à 1,25(OH)₂D encontra-se presente no citoplasma. Após a ligação, o complexo VDR-1,25(OH)₂D é rapidamente translocado ao núcleo onde liga-se a uma proteína co-ativadora, o receptor do ácido 9 cis- retinóico (RXR) e depois aos elementos de resposta à vitamina D (VDRE) na região promotora dos genes alvo levando à mudanças na conformação do DNA e consequentemente à regulação da transcrição gênica. Assim ocorrem as chamadas ações genômicas do VDR (ANDRESS, 2005).

O VDR é encontrado em diversos tecidos, conforme identificado no quadro10:

Sistema	Tecido
Endócrino	paratireóides, células β pancreáticas, células C da tireóide
Cardiovascular	musculatura lisa das artérias, miócitos cardíacos
Musculoesquelético	osteoblastos, condrócitos, musculatura estriada
Gastrointestinal	esôfago, estômago, intestino
Hepático	células parenquimatosas hepáticas
Renal	túbulos, aparato justaglomerular, podócitos
Reprodutivo	testículos, ovários, útero
Imune	células T e B, medula óssea e timo
Respiratório	alvéolos pulmonares
Epiderme	queratinócitos, folículos pilosos
Nervoso central	Neurônios

Quadro 10: Tecidos que expressam VDR.

Fonte: ANDRESS, D.L, 2005

Em resumo, na figura 2, os passos do metabolismo da vitamina D.

Figura 2: Metabolismo da Vitamina D

Fonte: modificado de DOORENBOS, C. R.C. et al. , 2009.

A Vitamina D3 (colecalfiferol) é produzida na pele através da conversão do 7 deidrocolesterol sob influencia da luz UVB ou pode ser obtida da dieta e absorvida no intestino. Na circulação é transportada ligada à DBP. No fígado, a vitamina D3 é convertida em 25 (OH) D₃ (calcidiol) por ação da enzima 25 hidroxilase. A 25 (OH)D₃ é transportada aos rins, onde por ação da enzima 1 α hidroxilase, é convertida na forma ativa, a 1,25 (OH)₂D₃ (calcitriol). Essa enzima é regulada pelo PTH, calcitonina e FGF23. A 1,25 (OH)₂D₃ pode ser inativada por hidroxilação na posição 24.

4.2 AÇÕES DA VITAMINA D:

4.2.1 AÇÕES CLÁSSICAS DA VITAMINA D:

As ações classicamente atribuídas à vitamina D estão relacionadas à homeostase dos níveis de cálcio e fósforo e se dão através de interações com os rins, ossos, glândulas paratireóides e intestino. (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005).

No intestino: a 1,25(OH)₂D estimula o transporte ativo do cálcio da luz do duodeno para o sangue. O processo de absorção do cálcio envolve três passos sequenciais: influxo de cálcio através de canais de cálcio da família dos receptores do tipo potencial vanilóide transitório presentes na membrana apical

das células intestinais; transporte intracitoplasmático ligado à proteínas chamadas calbindinas; liberação do cálcio através da membrana basolateral do enterócito para o fluido extracelular e é um processo dependente de energia (BOUILLON et al, 2008). A 1,25(OH)₂D participa de todo o processo, induzindo a expressão dos canais de cálcio na membrana apical fazendo com que o cálcio entre na célula, estimulando a calbindina, e, por fim, estimulando a atividade da “cálcio ATPase” na membrana basolateral, enzima que bombeia o cálcio da célula intestinal para o plasma. O transporte ativo de fosfato da luz intestinal para dentro do enterócito através do co-transportador Na-P também é estimulado pela 1,25(OH)₂D (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005). Na deficiência de vitamina D, somente 10-15% do cálcio e aproximadamente 60% do fósforo da dieta são absorvidos. (HOLICK, 2008).

Nos ossos: o VDR está presente nos osteoblastos. Nessas células, a 1,25(OH)₂D estimula a expressão da fosfatase alcalina e do ligante do receptor ativador do NFκB (RANKL). O RANKL, expresso na membrana dos osteoblastos, liga-se ao receptor ativador do NFκB (RANK) presente na membrana dos pré osteoclastos ativando-os e estimulando a sua maturação em osteoclastos, os quais, através da liberação de ácido hidrocloreídrico, removem cálcio do osso. Assim, a função do calcitriol nos osso é mobilizar os estoques de cálcio e fósforo do esqueleto, mantendo os níveis plasmáticos desses eletrólitos dentro do normal. (HOLICK, 2006).

Nas paratireóides: a 1,25(OH)₂D tem ação inibitória sobre o gene do PTH. Assim sua administração inibe a síntese de PTH e o crescimento das paratireóides, fazendo da 1,25(OH)₂D importante terapia no tratamento do hiperparatireoidismo secundário na DRC (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005).

Nos rins: o efeito endócrino mais importante da 1,25(OH)₂D é o controle de sua própria homeostase, através da supressão da 1 α hidroxilase. Os rins estão envolvidos na captação da 25(OH)D filtrada, na forma de complexo 25(OH)D-proteína ligadora da vitamina D (DBP) que é captado pelo glomérulo antes de chegar ao túbulo proximal através de uma proteína chamada megalina (LI, 2009; DOORENBOS et al, 2009). Os rins também contribuem para a homeostase do cálcio intracelular através da reabsorção de grande parte do cálcio filtrado e a 1,25(OH)₂D acelera este transporte também dependente do PTH no túbulo distal. Já o efeito da 1,25(OH)D₃ de aumentar a absorção renal de fosfato pode não ser por ação direta do esteróide nos rins (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005).

4.2.2 AÇÕES NÃO CLÁSSICAS DA VITAMINA D:

A presença do VDR em praticamente todas as células sugere que a vitamina D tenha outras funções fisiológicas, ditas não calcêmicas, que vão além das ações tradicionais. O calcitriol e seus análogos sintéticos vêm sendo reconhecidos por seus potenciais efeitos renoprotetores, antiproliferativos e imunomoduladores, e por influência sobre a secreção de insulina (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; LI, 2009).

4.2.2.1. EFEITO RENOPROTETOR E ANTIPROTEINÚRICO:

Diferentes mecanismos podem estar envolvidos na ação renoprotetora da vitamina D, incluindo efeitos vasculares e antiproteinúricos, proteção dos podócitos, inibição do sistema renina angiotensina (SRA) e efeitos anti-inflamatórios (DOORENBOS et al, 2009). Os efeitos antiproteinúricos podem ser explicados, em parte, por suas ações sobre o SRA (DOORENBOS et al, 2009). Atualmente, a primeira linha de tratamento da DRD é a inibição do SRA, porém as medicações utilizadas para tal (inibidores da ECA, bloqueadores do receptor I da Ang II e inibidores da renina) tem um problema em comum, que se trata do aumento compensatório da síntese da renina devido a quebra no mecanismo de retro alimentação do SRA, conforme ilustrado na figura 3 (ZHANG, et al., 2008; LI, 2009).

Figura 3: Ciclo de ativação do sistema renina angiotensina e mecanismo de elevação compensatória da renina. Fonte: LI, Y.C., 2009.

Figura 3: Ciclo de ativação do sistema renina angiotensina e mecanismo de elevação compensatória da renina. Fonte: LI, Y.C., 2009

Ciclo de ativação do sistema renina angiotensina: A renina sintetizada a partir da transcrição do gene da renina é a responsável por catalizar a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I (Ang I), que será então convertida em angiotensina II (Ang II) pela enzima conversora da angiotensina (em português: ECA. Na figura, a sigla em inglês: ACE). A Ang II ativa os receptores de angiotensina do tipo 1 (AT1), o que, por feedback negativo, inibe a síntese de mais renina. Quando são utilizados inibidores desse sistema, como os inibidores da ECA (iECA ou, na figura, ACEi) ou bloqueadores do receptor AT1 (BRAT1 ou, na figura, ARB) esse equilíbrio inibitório é quebrado, levando à superexpressão da renina e reinício do ciclo. Além disso, o excesso de renina passa a ativar outra via, através do receptor da pró renina. A vitamina D, conforme demonstrado em estudos experimentais não é inibidora desses componentes do ciclo e sim da síntese da própria renina.

Estudos experimentais e clínicos vêm sugerindo que a vitamina D e seus análogos possuem efeitos protetores renais por agirem no SRA intrarrenal e nas vias de cascata inflamatória (LI, 2009).

A partir do ano 2000, os primeiros estudos em animais demonstraram que, um análogo da 1,25(OH)₂D era capaz de inibir a proliferação mesangial e que ratos wistar com lesão renal proteinúrica, quando tratados com 1,25(OH)₂D apresentavam redução da proteinúria e menor dano às proteínas da fenda de filtração glomerular em relação a um grupo controle, assinalando um possível efeito protetor de podócitos (MAKIBAYASHI, et.al., 2000; MIGLIORI, et.al., 2005). Paralelamente, estudava-se a relação da vitamina D com o SRA e em 2002, o estudo clássico de Li et al., demonstrou que a expressão da renina e a produção da angiotensina estavam bastante aumentadas em animais que não expressavam o VDR e que esses animais passavam a apresentar hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca (LI, et al., 2002). Assim seguiram-se estudos para avaliar o sinergismo da associação da vitamina D com inibidores do SRA e sequencialmente, o mesmo grupo avaliou ratos com diabetes provocado por estreptozotocina que evoluíram com albuminúria e glomeruloesclerose progressiva. Os animais foram tratados com BRAT1 (losartan) e paricalcitol, um análogo do calcitriol. O tratamento isolado com losartan ou com paricalcitol melhorou apenas moderadamente a lesão renal, enquanto o tratamento sinérgico com losartan associado ao paricalcitol preveniu completamente a albuminúria, restaurou a barreira de filtração glomerular e reduziu a glomeruloesclerose, além de suprimir a produção de TGF beta, e reverter o declínio das proteínas da fenda diafragmática podocitária do epitélio glomerular, expondo uma nova perspectiva protetora renal através dessa associação (ZHANG, et al., 2008).

Recentemente, o foco dos estudos experimentais expandiu-se para além da ação antiproteinúrica da vitamina D. Isso por que nem sempre os estudos clínicos conseguem reproduzir esse efeito. Sanches-Niño et al. (2012) hipotetizaram que, mesmo sem benefício na excreção urinária de proteínas, a vitamina D teria ação nefroprotetora através de ação anti-inflamatória e demonstraram em ratos com diabetes que o uso de análogo da 1,25(OH)₂D, apesar de não ter reduzido proteinúria nas doses utilizadas, foi capaz de reduzir a expressão das proteínas inflamatórias IL-6, IL-18 e da proteína quimioatrativa de monócitos (MCP1).

Os estudos em humanos iniciaram-se com Agarwal et al (2005) que avaliaram 220 pacientes com DRC estágio 3 e 4, participantes de 3 estudos duplo cegos e que foram randomizados para receber paricalcitol ou placebo. O estudo foi desenhado para avaliar a eficácia do paricalcitol no controle dos níveis de PTH. Entretanto, ao final, além da queda esperada do PTH no grupo tratado, foi demonstrado também que o grupo que recebeu paricalcitol apresentou redução mais de 3 vezes maior da proteinúria quando comparados ao grupo placebo. Este benefício também foi observado em pacientes

que usavam IECA ou BRAT1, indicando que a vitamina D possui efeitos aditivos ou sinérgicos com os IECA/ BRAT1 em reduzir proteinúria.

Em 2008, em estudo piloto desenhado com o objetivo de avaliar a ação do paricalcitol na albuminúria e em marcadores inflamatórios, foram randomizados 22 pacientes com DRC para receber 1 ou 2 mcg de paricalcitol ou placebo. O grupo avaliou a taxa de filtração glomerular pelo método do iotalamato, a UA/UC pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) além de proteína C reativa de alta performance (PCRhs) como medida de atividade inflamatória. Demonstraram redução de 30% na PCRhs no grupo que recebeu 2 mcg de paricalcitol e de 20 % no grupo que recebeu 1 mcg, com elevação de 50% no grupo placebo. Em relação à albuminúria, houve redução de 48% em relação ao basal no grupo com 1 mcg de paricalcitol e de 46% no grupo com 2 mcg comparados com aumento de 35% da EUA em relação ao basal no grupo placebo (ALBORZI et al, 2008).

Szeto et al (2008) avaliaram os efeitos do calcitriol em portadores de nefropatia IgA. Nesses pacientes, o uso de IECA ou BRA reduziu proteinúria, mas por não agirem em componentes da resposta inflamatória, houve necessidade de complementação do tratamento com outras drogas. O estudo envolveu 10 pacientes com nefropatia IgA e proteinúria residual persistente em uso de IECA ou BRA e que passaram a receber 0,5 mcg, de calcitriol, duas vezes na semana, por 12 semanas. Os autores encontraram redução progressiva da EUA e simultaneamente dos níveis séricos de TGF β . Resultado semelhante foi encontrado em estudo mais recente, randomizado, envolvendo 50 pacientes com nefropatia IgA e proteinúria, que foram randomizados para receber placebo ou calcitriol 0,5 mcg 2 vezes por semana por 48 semanas (LIU, et al., 2012)

Em outro estudo duplo-cego e randomizado, foram avaliados 61 pacientes com DRC em diferentes estágios e com proteinúria acima de 400 mg/24 horas. Os pacientes foram randomizados para receber paricalcitol ou placebo por 6 meses. Os autores encontraram redução de 17,6% da proteinúria no grupo que recebeu paricalcitol (FISHBANE et al, 2009).

O estudo VITAL, randomizado e prospectivo, multicêntrico, foi desenhado para avaliar a efetividade do paricalcitol em reduzir a albuminúria residual, ou seja, aquela que ainda persiste apesar do uso de inibidores do SRAA, em pacientes com nefropatia diabética em uso de IECA ou BRA. Até o momento, é o estudo com maior número de pacientes, por ter avaliado 281 pacientes em 9 países. O estudo foi realizado em duas fases, a primeira, com duração de 24 semanas, na qual os pacientes foram randomizados em grupo placebo e grupo tratamento (o qual, por sua vez, foi dividido entre pacientes que receberam 1 ou 2 mcg de paricalcitol /dia) e a segunda, chamada de “withdrawal”, com duração

de 8 semanas. O estudo mostrou que o uso de dose diária de 2 mcg de paricalcitol reduziu a albuminúria residual em pacientes com ND em uso de dose estável de IECA ou BRA, principalmente naqueles com alta ingesta de sódio. Por outro lado, a redução da UA/ UC com 1 mcg de paricalcitol não foi significativa. Adicionalmente, para reduzir a albuminúria, 2 mcg de paricalcitol reduziu também a pressão arterial e o RFG. Tais efeitos voltaram ao basal após a suspensão, mostrando que são reais e reversíveis (ZEEUW, et al., 2010). Recentemente, dois estudos, o de De Nicola et al. e o de Aperis, et al., encontraram resultados semelhantes também com o paricalcitol, com resposta melhor entre os pacientes diabéticos (APERIS, et.al., 2011; DE NICOLA, et al., 2012).

Jorgensen, et al. (2012), avaliando retrospectivamente pacientes com DRC pré dialítica que receberam alfacalcidol para tratamento de hiperparatireoidismo secundário, encontraram 12% de redução na albuminúria de 24 horas.

Dois estudos avaliaram o efeito do calcitriol sobre a proteinúria de indivíduos sabidamente diabéticos. Krairittichai et al.(2012), avaliaram 91 pacientes com TFG estimada superior a 15 ml/min/1.73 m² e UP/UC >1 g / g que foram randomizados para receber placebo ou calcitriol 0,5 mcg duas vezes por semana (n = 46) durante 16 semanas. Mais de 40% dos indivíduos que receberam calcitriol apresentaram redução da proteinúria superior a 30% em relação ao basal, o que ocorreu em apenas 11 % dos indivíduos do grupo placebo. Já o estudo de Bonakdaran et al. (2012), que avaliou o calcitriol na dose diária de 0,5 mcg durante 8 semanas em pacientes diabéticos, encontrou maior prevalência de albuminúria entre os indivíduos com hipovitaminose D e redução, porém não estatisticamente significativa, da UA/UC após reposição com calcitriol.

Já os estudos com colecalciferol são poucos. O estudo de Kim, et al., 2011, intitulado “Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin–angiotensin–aldosterone system inhibition”, publicado no “kidney international” em agosto de 2011 avaliou o efeito do colecalciferol na proteinúria. Não foi um estudo cego randomizado. O protocolo do estudo utilizou o valor ≤ 16 ng/mL como ponto de corte para deficiência de vitamina D e 16-32 ng/mL para insuficiência. Os pacientes com deficiência de vitamina D receberam dose semanal de 40.000 UI de colecalciferol por 8 semanas e depois a mesma dose mensalmente. Os pacientes com insuficiência de vitamina D receberam dose de 40.000 UI/ mês e aqueles com 25 OH D > 32 ng/mL não receberam colecalciferol. Os autores concluíram que o tratamento com colecalciferol foi capaz de tratar hipovitaminose D em pacientes com doença renal crônica estágios 2-4 e encontraram redução da proteinúria de forma comparável à encontrada nos estudos anteriores que

utilizavam análogos da forma ativa da vitamina D e não ocorreram efeitos adversos no período de realização do estudo (KIM, et al.,2011). Outro estudo, também com colecalciferol em pacientes diabéticos, na dose de 800 UI /dia que é habitualmente usada para suplementação na população geral, encontrou concentrações mais baixas de 25 (OH)D entre os pacientes com nefropatia diabética e redução estatisticamente significativa de microalbuminúria na população que recebeu colecalciferol (HUANG, et.al., 2012).

4.2.2.2. EFEITO RENOPROTETOR ANTIINFLAMATÓRIO E IMUNOMODULATÓRIO:

O NF- κ B está envolvido na lesão renal por promover inflamação e fibrogênese. Pode ser ativado por infecção bacteriana, hiperglicemia e pela Ang II. O papel protetor da vitamina D pode ser explicado pela ligação do VDR ao componente p65 do NF κ B o que leva à formação de um complexo que reduz a capacidade de ligação do NF κ B nas regiões promotoras dos genes envolvidos na resposta inflamatória (DOORENBOS et al, 2009).

O TGF β vem sendo implicado na fisiopatologia da lesão renal por estimular eventos importantes relacionados à progressão da DRC tais como a proliferação das células mesangiais e a produção de proteínas da matriz extracelular,o que, em excesso, leva à fibrose tecidual encontrada nas glomerulonefrites e na nefropatia diabética. Em estudo experimental com ratos com nefropatia induzida pelo aminonucleosídeo puromicina foi detectado que a lesão renal era acompanhada por níveis elevados de TGF β . Os ratos foram tratados com 1,25 (OH) $_2$ D $_3$, o que melhorou a lesão podocitária e a proteinúria assim como suprimiu os níveis de TGF β (XIAO, et al., 2009).

Na figura 4 estão apontados os locais prováveis da ação renoprotetora da vitamina D.

Figura 4: Potenciais efeitos renoprotetores da vitamina D contra a lesão renal

Modificado de DOORENBOS, et al., 2009

No glomérulo, a vitamina D tem ação de proteção dos podócitos por aumentar a expressão da nefrina e da podocina. No aparelho justaglomerular, inibe a síntese da renina. Em macrófagos, reduz a produção de fatores inflamatórios como TNF alfa e NFkB .

4.3. DETERMINAÇÃO DO STATUS DA VITAMINA D:

O metabólito utilizado para determinar o *status* da vitamina D no organismo é a 25(OH)D. Sua concentração plasmática reflete tanto a vitamina D ingerida quanto a de produção endógena e sua meia vida é mais longa que a da 1,25(OH)2D.

Além disso, as concentrações séricas de 1,25(OH)2D não refletem bem o estado de deficiência de vitamina D. Nessa situação, as concentrações da vitamina D ativa podem estar normais ou mesmo elevadas. Isso ocorre uma vez que a deficiência da vitamina vem acompanhada de queda na absorção

intestinal de cálcio e da calcemia, com consequente aumento compensatório do PTH, o que, por sua vez, estimula maior produção renal de 1,25(OH)2D (HOLICK, 2004 a; HOLICK, 2004 b; HOLICK, 2009).

4.4 MÉTODOS DE DOSAGEM:

Existem diferentes métodos para a dosagem da vitamina D como a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), espectrometria de massa (SM), radioimunoensaio (RIA), ensaios imunoenzimáticos (ELISA), ensaios competitivos ou quimioluminescência. Essa diversidade de métodos e a variabilidade entre os ensaios deve ser levada em consideração na interpretação da dosagem da 25(OH)D (SNELLMAN, et al., 2010). Os resultados em amostras de sangue de um mesmo paciente podem apresentar variação significativa quando o exame é realizado por diferentes laboratórios e métodos, fazendo com que a prevalência de insuficiência de vitamina D possa variar de 17 a 90%. (BINKLEY, et al., 2004.)

Os primeiros ensaios eram realizados por ligação competitiva de proteínas e sofriam influência de outras substâncias, geralmente lípides no soro, o que praticamente inviabiliza seu uso atualmente. O método considerado padrão ouro para a dosagem da 25(OH)D é o HPLC, capaz de quantificar separadamente a 25(OH)D2 e 25(OH)D3. No entanto, é ainda pouco disponível para uso clínico, por ser caro, precisar de número relativamente grande de amostras, lento e de difícil realização em laboratórios que fazem grande número de dosagens rotineiramente. O radioimunoensaio parece ser o método cujos resultados mais se aproximam do HPLC, enquanto a quimioluminescência, comumente utilizada em nosso meio, apresenta maior variabilidade dos resultados, podendo tanto superestimar quanto subestimar a concentração da 25(OH)D (HOLLIS, et al., 2010). A grande variabilidade entre os diferentes métodos leva ao questionamento sobre um ponto de corte único para a concentração ideal de 25(OH)D (JANSSEN et al., 2012).

Buscando avaliar a qualidade dos ensaios para vitamina D, desde 1989 está estabelecido o “Esquema de Avaliação Externa da Qualidade da vitamina D (DEQAS)”, com sede em Londres, composto por cientistas com experiência reconhecida em vitamina D e ou em avaliação de qualidade. O DEQAS foi estabelecido para ajudar fabricantes e usuários na avaliação de métodos através do fornecimento de amostras e apoio técnico e aconselhamento imparcial.

Em relação ao armazenamento e transporte da amostra, para os casos em que o exame não é realizado no local da coleta, apesar de não existirem muitos estudos, parece não haver necessidade de congelamento (BERRY et al., 2007).

4.5. HIPOVITAMINOSE D

4.5.1 DEFINIÇÃO:

Não existe, até o momento, um consenso sobre os níveis considerados ótimos para a 25(OH)D. Na clássica revisão de Bischoff-Ferrari, foi avaliada qual a concentração de 25(OH)D que melhor estaria associada com manutenção de boa densidade mineral óssea e redução do risco de fraturas além de outros desfechos como a manutenção da força muscular e da saúde dental assim como com a prevenção do câncer colorretal. Para todos esses desfechos, ao alvo de concentração da 25(OH)D se iniciou em 30 ng/mL e a melhor concentração ficou entre 36-40 ng/mL (BISCHOFF-FERRARI, 2006). Baseado nas ações clássicas da vitamina D sobre a saúde óssea, o nível ideal de 25(OH)D deve ser aquele que não induza aumento no PTH. Nesse caso, a concentração de 25(OH)D que leva ao nadir de PTH é aquela situada entre 30-40 ng/mL (HOLICK, 2007; BANDEIRA, et al, 2005).

Outros parâmetros também utilizados para definição de níveis considerados ótimos de 25(OH)D são aqueles que levariam à máxima absorção intestinal de cálcio ou ainda a níveis de 25(OH)D a partir dos quais não haveria mais incremento nas taxas de 1,25(OH)2D (THACHER; CLARKE, 2011).

Recentemente o *institute of medicine* (IOM) estabeleceu um comitê para tratar sobre a determinação das necessidades nutricionais de cálcio e vitamina D na população norte americana. O relatório concluiu que para a maioria daquela população os níveis de 25(OH)D deveriam ser mantidos > 20 ng/ml, com base nos benefícios sobre a saúde óssea e que para tal seria recomendada uma suplementação média diária de 600 UI de colecalciferol (ROSS, et al., 2011). Essa suplementação através da dieta, conforme sugerido pelo IOM, vem sendo criticada, uma vez que seria necessária a ingestão diária de aproximadamente 100 g de salmão selvagem (não de cativeiro) ou de 6 porções de produtos lácteos enriquecidos, ambos ainda pouco comuns em nosso meio (HOLICK, 2012). Em contrapartida, a Endocrine Society, também embasada nos benefícios musculoesqueléticos da vitamina D, sugere que a deficiência de vitamina D seja definida como níveis de 25(OH)D < 20 ng/ml, insuficiência por níveis de 21-29 ng/ml e suficiência de vitamina D como níveis de 30-100 mg/ml, corroborando os valores sugeridos pela *international osteoporosis foundation* para a população idosa. (HOLICK, et al,2011; DAWSON-HUGHES, et al.,2010). O quadro 11, adaptado de HOLICK et. al.,2011, mostra esses valores

Grupo etário	Recomendações do institute of medicine (IOM)			Recomendações do comitê da Endocrine Society	
	Necessidade média estimada	Aporte recomendado na dieta	Limite superior tolerável	Necessidade diária	Limite superior tolerável
0-6 meses	400 UI		1000UI	400-1000UI	2000UI
6-12 meses	400 UI		1500 UI	400-1000UI	2000UI
1-3 anos	400 UI	600 UI	2500 UI	600-1000UI	4000UI
4-8 anos			3000UI		
9-18 anos	400 UI	600 UI	4000 UI	600-1000 UI	4000 UI
19-70 anos				1500-2000 UI	10.000 UI
>70 anos		800 UI			
Gestantes/ lactantes 14-18anos	400 UI	600 UI	4000 UI	600-1000UI	4000
Gestantes/ lactantes 19-50 anos				1500-2000 UI	10000 UI

Quadro 11: Valores de ingesta da vitamina D segundo o IOM e a Endocrine Society. Fonte: HOLICK, et.al., 2011

4.5.2.1 PREVALÊNCIA :

Considerando níveis de 25(OH)D no intervalo entre 21-29 ng/mL como insuficiência e abaixo de 20 ng/mL como deficiência de vitamina D, estima-se que no mundo todo aproximadamente 1 bilhão de pessoas esteja enquadrado nessas situações (HOLICK, 2007). Dados comparativos entre o estudo NHANES III (coletados entre 1988-1994) e o NHANES 2001-2004 mostraram grande aumento na prevalência de insuficiência de vitamina D, sendo que em 2001, somente 23% dos adolescentes e adultos dos Estados Unidos tinham níveis de 25(OH)D3 $\geq$ 30 ng/ml. (GINDE; LIU; CAMARGO JR, 2009).

4.5.2.2. PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NO BRASIL:

No Brasil, os estudos de prevalência da hipovitaminose D são escassos e realizados em populações isoladas, mas vem demonstrando que esse não é um evento raro em nosso meio. Em avaliação de 180 pacientes atendidos em ambulatório de endocrinologia em Belo Horizonte, Minas Gerais, a prevalência de insuficiência de vitamina D (o ponto de corte para vitamina D no estudo foi de 32 ng/mL) foi de 42,4% (SILVA et al, 2007). Outro estudo, realizado em São Paulo, com pacientes

institucionalizados comparados a controles ambulatoriais, encontrou níveis de vitamina D menores que o mínimo recomendado (no estudo considerados valores menores que 20 ng/ml) em 71% dos institucionalizados e em 43% dos pacientes controle (SARAIVA et al, 2006). Prevalência semelhante foi encontrada em idosos institucionalizados na região sul do país (SCALCO, et al., 2008).

Santos et. al., demonstraram a associação da hipovitaminose com as variantes Bsml, Apal e Taql do gene do receptor da vitamina D em meninas do Sul do Brasil (SANTOS, et.al., 2012)

O efeito da sazonalidade nos níveis de 25(OH)D no Brasil também vem sendo estudado. Maeda, 2010, comparou 4 grupos: idosos institucionalizados, idosos da comunidade, idosos participantes de programas de atividade física e controles jovens, na cidade de São Paulo, em diferentes épocas do ano. O autor encontrou concentrações muito baixas de 25(OH)D nos dois primeiros grupos no inverno (13,2 ng/mL e 17,6 ng/mL) e aumento nessas concentrações no verão para 16,6 ng/mL , 23,6 ng/mL, 36,4 ng/mL e 41,2 ng/mL, em cada grupo, respectivamente. O autor também sugere como concentração mínima desejável para a 25(OH)D o valor de 30 ng/mL, visto ter sido o valor de corte a partir do qual não houve mais correlação com as concentrações de PTH (MAEDA, 2010). Saraiva, et. al., também avaliaram idosos da comunidade em São Paulo. O grupo usou como pontos de corte os valores 20 ng/mL para deficiência de vitamina D e 20-40 ng/mL para insuficiência encontrando prevalência de 15 e 42% respectivamente (SARAIVA, et al., 2005).

Entre indivíduos com média de idade abaixo de 50 anos, os dados encontrados também não foram muito diferentes. Unger, et.al., avaliaram indivíduos saudáveis com média de idade abaixo de 50 anos ao final do período de inverno na cidade de São Paulo, e encontraram prevalência de hipovitaminose D de 77,4% (UNGER et al., 2010). Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário também foram comuns entre médicos residentes em Porto Alegre (PREMAOR, et al., 2008).

4.5.3.1 CAUSAS DE HIPOVITAMINOSE D:

Qualquer fator que interfira na síntese cutânea da vitamina D ou em suas vias de ativação tem potencial de causar deficiência da vitamina.

A síntese cutânea depende de fatores ambientais e não ambientais. Dentre os primeiros estão incluídas a latitude geográfica, a estação do ano e o horário do dia, sendo a produção maior por volta do meio dia, no verão e em regiões de latitude mais baixa. Como fatores não ambientais, citam-se o uso de protetores solares e a pigmentação cutânea. Os filtros solares previnem a penetração dos raios solares na pele e o ácido para aminobenzóico (PABA), componente comum desses agentes, tem

espectro de absorção da luz solar que ultrapassa o espectro responsável pela fotossíntese da vitamina D. O uso de filtros solares com fator de proteção solar 30 bloqueiam mais de 95% da síntese cutânea (MATSUOKA et al., 1997). A pigmentação da pele é também fator importante na regulação da produção cutânea da vitamina D, pois a melanina também tem capacidade de absorção de raios UV, principalmente com comprimento de onda de até 300 nm, agindo como um filtro solar natural. O aumento da pigmentação da pele pode reduzir a produção cutânea de vitamina D em até 99 %. Dessa forma, a produção cutânea de vitamina D é maior em brancos, seguida pelos asiáticos, sendo extremamente atenuada nos negros, os quais estão em maior risco de desenvolver deficiência de vitamina (HOLICK, 2006; SLOMINSKI; WORTSMAN, 2000).

Outros fatores que predispõe à deficiência de vitamina D incluem uso de medicações, obesidade, síndromes de malabsorção, envelhecimento e a doença renal crônica. Algumas drogas como anticonvulsivantes, glicocorticóides, e terapia anti retroviral potente (HAART) aceleram o catabolismo da vitamina em formas inativas como o ácido calcitróico (HOLICK, 2006; HOLICK, 2007).

A obesidade, por sua vez, parece reduzir a biodisponibilidade da vitamina D, não alterando a síntese cutânea, mas sim a liberação da vitamina D₃ para a circulação. Isso pode se dever a maior seqüestro da vitamina pelo tecido subcutâneo abundante, por tratar-se de uma vitamina lipossolúvel e prontamente estocável no tecido adiposo. Da mesma forma, a suplementação oral de vitamina D parecer ser menos efetiva no indivíduos obesos, provavelmente também por depósito no tecido gorduroso após a absorção pelos linfáticos intestinais o que sugere que a reposição de vitamina D através de via oral é capaz de corrigir a deficiência de vitamina D em pacientes obesos, mas com necessidade de doses maiores que a da população geral (WORTSMAN et al, 2000).

Pacientes com síndromes de mal absorção de gorduras, como fibrose cística, doença celíaca e doença de Crohn ou em uso de medicações que reduzam a absorção de colesterol estão especialmente em risco para desenvolver deficiência de vitamina D por prejuízo na capacidade de absorção intestinal da vitamina ingerida (HOLICK, 2006; HOLICK, 2007).

Já a associação entre envelhecimento e deficiência de vitamina D parece estar relacionada a múltiplos fatores, incluindo baixa ingestão e baixa adesão ao uso de suplementos vitamínicos, comprometimento da função renal, menor exposição ao sol, além da menor produção cutânea da vitamina D, sendo que um indivíduo de 70 anos tem uma produção cutânea de vitamina D quatro vezes menor que indivíduos de 20 anos e tal fenômeno deve-se à redução progressiva do 7 dehidrocolesterol com o envelhecimento (HOLICK, 2006; HOLICK, 2007; SARAIVA, et al 2006).

4.5.3.2. DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D NA DRC:

Os rins têm papel fundamental no metabolismo da vitamina D. Além de expressar a enzima 1α hidroxilase, responsável pela conversão do calcidiol em calcitriol, também têm participação na captação da vitamina D filtrada na urina (NYKJAER, 1999 apud LI, 2009). A redução da massa renal funcionante e a menor captação do calcidiol são causas de deficiência da vitamina D, enquanto, por outro lado, estudos vêm demonstrando que concentrações adequadas de calcitriol tem papel importante na manutenção da integridade funcional e estrutural dos rins, sendo que a deficiência da vitamina pode ser um dos fatores que contribui para a progressão da DRC, formando um ciclo vicioso (TIAN et al, 2007)

Além da perda de massa renal funcionante, a elevação do FGF 23 também parece contribuir para o declínio da atividade da 1α hidroxilase, e portanto, para redução dos níveis de calcitriol. Parece ser um evento precoce na DRC e, em resposta à hiperfosfatemia, induz fosfatúria e inibe a 1α hidroxilase, podendo ser uma das causas para a redução do calcitriol na DRC (GUTIERREZ et al, 2005).

Estoques insuficientes de 25(OH)D também contribuem para os baixos níveis de calcitriol na DRC. As causas são várias, como pouca exposição ao sol, restrições dietéticas e redução da síntese cutânea de vitamina D3, além de perda do complexo DBP-calcidiol através de proteinúria (WESSELING-PERRY e SALUSKY, 2009).

Estudo brasileiro com indivíduos com DRC não dialítica encontrou prevalência de 72,6% hipovitaminose D nessa população (DINIZ, et al., 2012).

4.5.4. TRATAMENTO:

Existem poucos estudos sobre a relação entre a quantidade de vitamina D suplementada e a resposta na concentração de 25 (OH) D. Heaney e colaboradores, em estudo com doses crescentes de colecalciferol encontraram uma elevação média de 0,7 nmol/L (0,28 ng/ml) na 25(OH)D para cada 1 µg de colecalciferol (HEANEY, et al., 2003).

O comitê da *Endocrine Society* recomenda-se o uso da vitamina D2 ou D3, esta mais comum em nosso meio, tanto para tratamento quanto para prevenção da deficiência de vitamina D. A dose sugerida para adultos com deficiência de vitamina D é 50.000 UI de vitamina D2 ou D3 , uma vez por semana por 8 semanas, ou a dose diária de 6.000 UI, com o objetivo de atingir concentrações de 25(OH)D > 30 ng/mL. Atingido esse valor, é sugerida uma dose de manutenção de 1500 a 2000 UI /dia para prevenção da recorrência da deficiência de vitamina D (HOLICK, et al., 2011).

Por ser lipossolúvel, é melhor absorvida junto com a principal refeição do dia com alimentos que contenham maior teor de gordura. Pelo mesmo motivo, o uso de agentes antiobesidade que interferem na absorção das gorduras alteram a absorção da vitamina D (MULIGAN e LICATA, 2010; McDUFFIE, et al., 2002)

O KDIGO sugere a dosagem da 25 (OH) D em todos os pacientes com DRC estágios 3-5. A repetição dos testes deve ser determinada de acordo com a presença ou não de hipovitaminose D e com a terapêutica adotada, a qual deve ser a mesma usada para a população geral (KDIGO, 2009).

5. JUSTIFICATIVA:

A doença renal diabética é uma das complicações mais graves do *diabetes mellitus* e é a segunda doença de base mais freqüente como causa de doença renal crônica com necessidade de terapia renal substitutiva. Apesar dos tratamentos atuais serem baseados na fisiopatologia da doença, a prevalência da doença renal diabética continua aumentando, daí a necessidade de novas perspectivas terapêuticas. Nos últimos anos, estudos vêm revelando importante papel renoprotetor da vitamina D, o que motivou o presente trabalho.

6. HIPÓTESE:

A vitamina D possui efeitos protetores renais através de ação antiproteinúrica

☐ H0: suplementação, através da vitamina D3, não leva à redução da proteinúria

☐ H1: suplementação, através da vitamina D3, leva à redução da proteinúria

7. OBJETIVOS:

7.1. PRIMÁRIOS:

- Avaliar o efeito do Colecalciferol na excreção urinária de proteína em indivíduos com DRD já em tratamento otimizado com inibidores do sistema renina angiotensina.

7.2. SECUNDÁRIOS:

- Determinar as alterações na insulinemia, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, albumina, hemoglobina, cálcio, fósforo, PTH-intacto e 25(OH)D entre o período basal e o final do estudo.

8. PACIENTES E MÉTODOS:

Foram avaliados os prontuários de todos os pacientes do centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora, M.G., submetidos a pelo menos um exame de rastreamento para albuminúria, no período de outubro de 2010, época de início das atividades do Centro, a outubro de 2012. Dessa coorte, foram selecionados os prontuários dos pacientes com albuminúria > 300 mg/ 24 horas, os quais foram então submetidos a uma primeira avaliação de critérios de inclusão no estudo de intervenção. O tamanho inicial da amostra foi calculado baseado em estudos da literatura e na fórmula detalhada no anexo 1 e era de 110 indivíduos. No entanto, por questões éticas que se apresentaram no desenvolvimento do estudo, a amostra final contou com 20 participantes.

8.1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA:

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e aprovado em 18/01/2012, sob o o número 348/2011(anexo 1).

8.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO PARA A FASE DE INTERVENÇÃO:

8.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Idade > 40 anos
- Diagnóstico de DM 2 em tratamento por pelo menos 12 meses
- Pressão arterial controlada com IECA e/ou BRAT1
- Pacientes sem previsão de iniciar diálise
- Filtração glomerular acima de >20 mL/min/1,73m²
- Proteinúria >300 mg e <3,5 g nas 24 horas
- Cálcio sérico <10,5 mg/dL
- PTH molécula intacta entre 35-500 pg/mL
- Hemoglobina glicosilada < 10%
- Albumina sérica >3,5 g/dL
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

8.2.2. CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO:

- Uso prévio de vitamina D nos 2 meses que antecederam a inclusão no estudo
- Diagnóstico concomitante de outras lesões glomerulares
- Diagnóstico de injúria renal aguda nos 3 meses que antecederam a inclusão no estudo

- Pacientes com hipertensão arterial não controlada (PA sistólica >160 mmHg e/ou diastólica >100 mmHg) após período de estabilização clínica.
- Infecção ativa
- Neoplasias
- Mulheres amamentando ou grávidas
- Incapacidade de compreender os objetivos do estudo e/ou o consentimento informado
- Não concordância em participar do estudo.

8.3. CRITÉRIOS DE PARADA DO ESTUDO:

Em qualquer das 3 fases, os pacientes que apresentassem taxa de filtração glomerular <20 mL/min/1,73m² ou piora abrupta do RFG com necessidade de diálise assim como em caso de elevação do cálcio total acima de 11 mg/dL, seriam retirados do protocolo de estudo e submetidos a tratamento específico.

8.4. RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO:

Os pacientes foram randomizados em 2 blocos de 10, com aleatorização simples dentro de cada bloco que deveria ter 5 indivíduos alocados em cada grupo, placebo ou colecalciferol. O colecalciferol foi administrado pelo farmacêutico da equipe. O placebo foi manipulado com o mesmo aspecto e sabor da medicação em estudo. Os coordenadores da pesquisa, o pesquisador responsável pela coleta de dados e os pacientes eram cegos em relação aos grupos.

8.5. PROCEDIMENTOS:

O estudo de intervenção foi dividido em três fases, esquematizadas nos quadros 12, 13 e 14.

Fase 1 – Seleção e estabilização clínica: visitas semanais em um período mínimo de 4 semanas para ajuste das medicações anti hipertensivas e anti diabéticas. Antes da inclusão no estudo, todos os pacientes foram esclarecidos sobre os objetivos do mesmo. Participaram aqueles que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do HU/CAS da UFJF (apendice 1). Na primeira semana, uma vez tendo assinado o TCLE, era feita coleta de sangue e urina de 24 horas para avaliação dos critérios de inclusão.

Fase 1: estabilização clínica	Conduas:	Exames laboratoriais / medicação
Semana 1(D0)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	Orientações sobre a pesquisa e Assinatura do TCLE
Semana 2 (D7)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	Coleta de exames para critérios de inclusão: - sangue: glicemia, hemoglobina glicada, creatinina, ALT,AST, hemograma, PTH, 25 OHD, albumina, cálcio total, fósforo. - Urina de 24 horas: proteinúria e depuração
Semana 3 (D14)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	-
Semana 4 (D21)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	-
Semana 5 (D 28)	- Se PA $\leq$ 140 X 90 mmHg: progressão para a fase 2 - Se PA > 140 X 90 mmHg: continua na fase 1	

Quadro 12: procedimentos na fase de estabilização clínica

Fase 2 – Intervenção:

Os pacientes foram randomizados para receber dose única mensal de colecalciferol ou placebo, associado às medicações de uso habitual. Nessa fase, as doses de IECA ou BRA não poderiam ser alterada. O controle da HAS foi feito por adequação de doses de medicações anti hipertensivas que não interferissem no SRA. Amostras de sangue e urina de 24 horas foram coletadas em 4 momentos: antes da intervenção, aos 2 e 4 meses de estudo e 2 meses após a 4 dose (washout).

A medicação era administrada durante as consultas mensais, por período de 4 meses. O colecalciferol foi administrado na forma de gotas oleosas (DEPURA[®]) e o placebo foi manipulado com o mesmo aspecto e sabor.

A primeira dose de colecalciferol foi administrada de acordo com o resultado da 25(OH)D antes da intervenção, sendo:

- 100.000 UI para indivíduos com 25(OH)D <20 ng/mL
- 50.000 UI para indivíduos com 25 (OH)D >20 ng/ mL

A segunda dose administrada foi igual à primeira. A terceira dose de colecalciferol poderia ser alterada para 50.000 ou 100.000 UI de acordo com o resultado da 25(OH)D realizada aos 2 meses de estudo e esta dose era repetida após 1 mês, concluindo 4 doses.

Fase 2: tratamento	Conduas: Dose de IECA e ARB não pode ser alterada	Exames laboratoriais / medicação
Semana 5 (D28)	- Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	Sangue: - hemograma, glicemia jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL, triglicérides, AST, ALT, creatinina, ácido úrico, albumina, cálcio total, fósforo, magnésio. - PTH, 25 OH D, - Urina de 24 horas: proteinúria, creatinina, cálcio, fósforo
Semana 6 (D 35)	- avaliação dos resultados de exames - randomização, através de tabelas geradas por computador - Dose de IECA e ARB não pode ser alterada - Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	- primeira dose de medicação (vitamina D ou Placebo) de acordo com o resultado da 25OHD
Semana 10 (D 70)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	2ª dose da medicação (igual à 1ª dose)
Semana 14 (D 98)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	Coleta de exames de sangue e urina conforme a semana 5
Semana 15 (D 105)	- Avaliação dos resultados dos exames - Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	3ª dose da medicação de acordo com a dosagem da 25OHD
Semana 19 (D133)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	4ª dose da medicação (igual à 3ª dose). É a última dose.

Quadro 13: procedimentos na fase de tratamento

Fase 3 – washout: Suspensão da intervenção e reavaliação clínica e laboratorial após 8 semanas.

Fase 3:washout	Condutas	Exames laboratoriais
Semana 23 (D 161)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	Sangue: - hemograma, glicemia jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL, triglicérides, AST, ALT, creatinina, ácido úrico, albumina, cálcio total, fósforo, magnésio. - PTH, 25 OH D, TGF beta - Urina de 24 horas: proteinúria, creatinina, cálcio, fósforo
Semana 27 (D189)	Pressão arterial e glicemia capilar, ajuste de antihipertensivos e antidiabéticos	Sangue: - hemograma, glicemia jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL, triglicérides, AST, ALT, creatinina, ácido úrico, albumina, cálcio total, fósforo, magnésio. - PTH, 25 OH D, TGF beta - Urina de 24 horas: proteinúria, creatinina, cálcio, fósforo

Quadro 14: Procedimentos na fase de washout

8.6. METODOLOGIA DE REALIZAÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS:

Os exames laboratoriais realizados, assim como a metodologia e os valores de referência estão listados nos quadros 15 e 16.

Exame	Método	Referência
Hemoglobina	Cianometahemoglobina em sangue total em EDTA	13,5-17,5 mg/dL
Glicose	Colorimétrico enzimático	60-99 mg/Dl
Colesterol total (CT), HDL-c e triglicérides	Colorimétrico enzimático	CT: <200 mg/dL HDL c: >59 desejável Triglicérides:<150 mg/dL
Hemoglobina Glicada	Imunoturbidimetria	4-6%
Creatinina	Picrato cinético	Homens: 0,7-1,2 mg/dL Mulheres: 0,53-1,0 mg/dL
Cálcio	Arsenazo III	8,8-11 mg/dL
Albumina	Colorimétrico verde de Bromocresol	3,5-5,0 mg/dL
Fósforo	Fosfomolibdato	2,5-4,8 mg/dL
Insulina	Quimioluminescência	1,9-23 µUI/mL
25(OH)D	Quimioluminescência	Suficiência:30-100 ng/mL

Quadro 15: exames de sangue, metodologia e valores de referência conforme descritos pelo laboratório (ACISPES) que realizou as análises. Onde: HDL-c= lipoproteína de alta densidade. As concentrações séricas de LDL colesterol (LDL-c) foram determinadas pelas equações de FRIEDWALD : LDL-c = (Colesterol total – HDL) – (triglicérides/5).

Exame	Método	Referência
Calciúria	Arsenazo III	60-180 mg/24h
Fosfatúria	Fosfomolibdato	340-1000 mg/24h
Creatininúria	Picrato cinético	Mulheres:16-22 mg/kg/24h Homens:21-26 mg/kg/24h
Proteinúria	Colorimétrico	28-141 mg/24h

Quadro 16: exames realizados em urina de 24 horas, metodologia e valores de referência

9. ESTATÍSTICA

A comparação na linha de base entre as características dos dois grupos foi realizada por meio da análise das médias, medianas e desvios padrão de cada variável, tendo o teste de Kolmogorov-Smirnov. Apesar de ser mais conhecido para teste de Normalidade dos dados, este teste é indicado para a comparação entre as distribuições das mesmas entre os grupos, e não apenas a média, o que é fundamental em um estudo com tamanho amostral pequeno.

As mudanças na proteinúria foram estimadas a partir de um modelo linear Gaussiano para medidas repetidas, verificando-se a interação Droga x Medida. As variações porcentuais de Proteinúria entre a linha de base e as medidas em 4 meses e após o *washout* foram estimadas pelo Estimador de Razões a partir das médias estimadas pelo modelo.

Adotou-se o paradigma de *Intention to Treat Analysis* para as avaliações de eficácia e segurança e incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos 1 dose da medicação em estudo e que realizaram pelo menos 1 dosagem laboratorial. Não houve mudança de grupos de tratamento entre os indivíduos do estudo, mas em alguns casos indivíduos do grupo Vitamina D deixaram de tomar uma das doses.

10. RESULTADOS:

Foram avaliados 1548 prontuários eletrônicos de indivíduos submetidos a pelo menos um exame de urina para investigação de albuminúria, dos quais 821 eram diabéticos. Encontramos 44 indivíduos normoalbuminúricos, 481 (64%) com microalbuminúria e 227 (30,8%) com albuminúria > 300 mg/ 24 horas. Destes, 107 eram elegíveis e 20 iniciaram o acompanhamento no estudo (figura 5). Todos que ingressaram no protocolo estavam em uso de IECA ou BRA.

As coletas foram realizadas no período de outubro de 2012 a junho de 2013.

Figura 5: Organograma de seleção dos participantes do estudo.

As características demográficas e laboratoriais da amostra antes da intervenção foram detalhadas na tabela 1. Apesar da randomização, os grupos foram diferentes em relação à prevalência dos 2 sexos, sendo que 4 das 5 participantes do sexo feminino foram alocadas aleatoriamente no grupo placebo. Da mesma forma, em relação à 25(OH)D, o grupo placebo apresentou a maioria dos indivíduos suficientes em vitamina D (6 indivíduos) enquanto no grupo vitamina D 6 eram insuficientes, 3 suficientes e 1 deficiente em vitamina D. Assim, apesar de não ter existido diferença estatisticamente significativa entre as médias de 25(OH)D no período basal, os 2 grupos foram diferentes em relação ao status da vitamina D. Em relação à hemoglobina glicada, apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa ($p=0,14$) entre os grupos, o grupo placebo apresentava média de HbA1c mais baixa ($7,46 \pm 1,41$) e mais próxima do valor de 7% e mais próxima do valor de 7% considerado

como limite superior da normalidade para a população geral segundo a “American diabetes association”.

Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais dos grupos placebo e vitamina D antes da intervenção

GRUPO	Placebo			Vitamina D			P
	Média (DP)			Média (DP)			
Idade-anos	60,4 (6,34)			58,4(7,72)			0.37
Sexo masculino	6/10			9/10			0.08
Tempo de DM-anos	13,3 (5,41)			15,5 (7,91)			0.23
Nºantihipertensivos	3,4 (1,83)			3,3 (1,15)			0.64
IMC (kg/m ²)	30,55 (4,26)			29,38(3,35)			0.52
	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP	P
Hemoglobina(g/dL)	12,1	11,9	2,2	13,3	13,3	1,1	0,01
Hematócrito (%)	36,9	36,5	6,1	39,7	39,9	3,4	0,05
Colesterol T(mg/dL)	153,6	152	25,1	175,4	166	54,3	0,34
HDL-c(mg/dL)	47,5	42,5	18,2	43,5	42,5	9,3	0,86
Triglicérides(mg/dL)	211,5	193	143,6	190,5	185	96,8	0,86
Glicemia (mg/dL)	139	133	34,9	174,8	152,5	73,3	0,09
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,1	0,4	1,5	1,5	0,4	0,11
HbA1C (%)	7,2	7,1	1,5	8,1	8,2	1,1	0,14
Proteinúria (mg/ 24h)	853,8	714	577,5	867,8	724,5	571,2	0,92
TGP/ALT (U/L)	27,2	23	18,8	24	23	8,2	0,72
TGO/AST (U/L)	25,2	19	20,2	24,7	22	9,5	0,47
Insulina (µUI/mL)	30,6	22,1	25,1	18,1	11,8	18,7	0,02
Creatinina U (mg/dL)	695,5	25,2	899,5	338,1	26,5	658,8	0,64
Cálcio U (mg/24h)	104	83	89	80,6	54	64,3	0,23
Fósforo U (mg/24h)	631,8	608	221,8	574,1	580	365,6	0,09
Cálcio S (mg/dL)	9,7	9,6	0,8	9,8	9,8	0,7	0,3
Fósforo S (mg/dL)	4,5	4,5	0,6	4,3	4,3	0,7	0,81
Albumina (g/dL)	4,2	4,2	0,3	4,1	4,1	0,2	0,98
PTH (pg/mL)	66,2	62,8	42,6	64,7	63,1	16,7	0,29
25(OH)D (ng/mL)	25,9	28,4	7,7	27	26,3	4,7	0,57

Onde: Colesterol T = colesterol total; HDL –c = lipoproteína de alta densidade. HbA1c = hemoglobina glicada; ALT= alanina aminotransferase; AST= aspartato aminotransferase. Calcio U = cálcio urinário; fósforo U = fósforo urinário; calcio S = cálcio sérico; fósforo S= fósforo sérico; PTH=paratormônio; As médias foram ajustadas para os valores basais

As características da amostra durante a intervenção estão demonstradas na tabela 2. Após 4 doses de vitamina D, 7 participantes tiveram elevação da 25(OH)D. Destes, 2 passaram do status de insuficiência para suficiência em vitamina D e o único indivíduo deficiente em vitamina D tornou-se insuficiente

(média +- DP da elevação após 4 doses em relação ao basal: 7,42 +- 6,51 ng/mL). 3 indivíduos apresentaram queda na 25(OH)D (média +- DP da redução = 2,93 +- 1,06), sendo que, apesar da redução, não houve mudança no status da vitamina D (2 mantiveram-se insuficientes e 1 manteve-se suficiente). No grupo placebo, após 4 meses, 5 indivíduos apresentaram queda na 25(OH)D (3 deles que eram previamente suficientes em vitamina D tornaram-se insuficientes), 3 não retornaram no tempo estipulado e 2 apresentaram elevação discreta sem mudança no status em relação ao basal. Ao final do período de washout, ou seja, 6 meses em uso do placebo, dos 6 indivíduos que apresentavam suficiência de vitamina D no basal, 4 estavam insuficientes em vitamina D, 1 deficiente e 1 não retornou.

Tabela 2: características da amostra durante a intervenção

Grupo Dosagem	Placebo			Colecalciferol		
	2 meses (n= 10)	4 meses (n= 8)	washout	2 meses (n=10)	4 meses (n=10)	Washout
PAS	130	131	139	132	134	130
PAD	79	77	78	83	80	80
RFG	62 (21,1)	53 (23,5)	58 (13,9)	56,2 (14,9)	46,5 (15,9)	44 (12,9)
25(OH)D (ng/mL)	23,07(6,93)	26,01(6,52)	24,14(9,25)	27,31(4,07)	32,53(7,34)	20,98(6,32)
Cálcio (mg/dL)	9,1 (0,65)	9,92(0,60)	9,19(0,42)	9,58 (0,63)	10,17(0,54)	9,34(0,41)
Fósforo (mg/dL)	4,14(0,38)	4,11(0,99)	4,57(0,53)	4,05(0,36)	3,81(1,07)	4,67(1,58)
HbA1C%	7,12 (1,3)	7,45 (1,8)	6,91 (1,9)	7,8 (1,3)	8,4 (2,2)	8,4 (2,2)
PTH (pg/mL)	66,92 (39,41)	44,04 (19,40)	60,47 (24,09)	62,66 (10,86)	73,48 (19,52)	84,12(35,6)
Alb/24h	900 (573)	986 (535)	898 (327)	887 (632)	960 (508)	662 (469)
Calciúria (mg/24h)	62,44 (35,26)	109,5 (87,71)	98,57 (70,30)	92 (63,81)	74,66 (36,41)	60,37(33,6)
Fosfatúria (mg/24h)	613,11 (274,60)	688,66 (459,14)	917,83 (338,3)	657,41 (437,39)	875,11 (401,90)	908,12 (395,4)
Cr S (mg/dL)	1,26 (0,47)	1,5 (0,61)	1,2 (0,34)	1,4 (0,29)	1,77 (0,80)	1,42 (0,61)
Cr U (mg/dL)	18,38 (7,84)	17,91 (5,60)	21,08 (5,74)	18,24 (8,89)	24,53 (9,19)	22,17 (5,89)

Dados em média (desvio padrão). Os valores de cálcio total estão corrigidos pela albumina

plasmática. Cr S = creatinina sérica; Cr U = creatinina urinária. RFG= ritmo de filtração glomerular; PA = pressão arterial. **Não houve diferença estatística entre os grupos para as medidas de PA e RFG, os valores de creatinina, cálcio e fósforo plasmáticos e urinários, assim como nas concentrações de PTH. Houve aumento estatisticamente significativo (p= 0,01) nas concentrações de 25(OH)D no grupo colecalciferol em relação ao placebo, mas sem alteração significativa relativamente ao basal do próprio grupo (p=0,09)**

A prevalência de hipovitaminose D considerando toda a amostra foi de 55% antes da intervenção, com 25(OH)D média de $23,56 \pm 4,31$ ng/mL, sendo 9 indivíduos (81%) insuficientes em vitamina D ($24,9 \pm 3,12$ ng/mL) e apenas 2 com 25(OH)D <20 ng/mL.

Após a intervenção, ao comparar as concentrações de 25(OH)D entre o grupo colecalciferol e o placebo, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,01$), conforme demonstrado na figura 6. No entanto, considerando apenas o comportamento da 25(OH)D no grupo tratado com colecalciferol, a elevação dos valores médios basais de $27,3 (\pm 5,7)$ para $31,6 (7,4)$ após 4 doses não foi estatisticamente significativa ($p=0,09$).

Figura 6: comportamento das concentrações de 25(OH)D nos grupos placebo e colecalciferol no período basal (1), aos 2 e 4 meses (2 e 3) e no washout (4). A medida realizada após 4 doses (medida 3 na figura) apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,01$).

Relativamente à proteinúria, não foi observada redução estatisticamente significativa após o tratamento com colecalciferol quando comparado ao placebo ($p=0,87$). Figura 7.

Figura 7. Comportamento da proteinúria nos grupos placebo e colecalciferol no período basal (1), aos 2 e 4 meses (2 e 3) e no washout (4). Na avaliação entre o período de washout e o basal foi encontrada redução de 17% (média de -312,28 mg/24h) na proteinúria dos indivíduos previamente tratados com colecalciferol e aumento de 21% (média de +581,21 mg/24h) no grupo placebo ($p = 0,19$)

Os dados de função renal e urina de 24 horas de cada participantes estão no quadro 17:

Nº Paciente	Cl Cr MDRD Pré	ClCr CKD epi pré	Cl Cr MDRD Pós	ClCr CKD epi pós	Prot Pré	Prot pós	Ca Pré	Ca Pós	Fosf Pré	Fosf pós
1 *	43	47	43	47	1491	1939	95	73	387	624
2*	47	49	41	42	1522	1421	31	136	1013	1737
3*	36	36	51	53	234	550	224	115	27	1022
4*	78	86	63	68	865	691	134	104	694	907
5*	30	31	32	33	287	532	26	10	189	683
6*	30	31	15	15	335	799	10	49	276	473
7*	74	77	38	38	990	951	134	54	552	480
8*	62	67	42	44	884	1392	45	109	1186	1050
9*	48	51	57	61	1860	1080	109	70	1050	764
10*	87	93	72	76	204	249	46	42	102	164
11	83	85			585		122		473	
12	78	83	90	96	313	494	151	239	411	1107
13	62	62	74	74	476	1092	179	175	800	1384
14	37	36	42	41	714	1010	19		603	
15	77	81	46	46	244	410	171		480	
16	46	46	55	55	968	555	72	73	572	1061
17	35	33	30	29	2568	1875	12	15	933	1091
18	66	66	45	44	1292	1633	64	98	426	116
19	118	109	103	104	1054	823	127	57	615	583
20	107	116			1036		383		668	

Quadro 17: dados de função renal e urina de 24 horas de cada participante. Prot. Pré= proteinúria pré; prot. Pós = proteinúria pós 4 doses; Ca pré= cálcio urinário pré; Ca pós = cálcio urinário pós; fosf. pré= fósforo urinário pré; fosf.pós= fósforo pós.

Os 10 primeiros indivíduos pertencem ao grupo vitamina D e os demais ao grupo placebo. Estão colocados nessa ordem para facilitar a visualização dos dados, mas não foi essa a ordem de entrada no protocolo.

Em relação a eventos adversos, um paciente do grupo vitamina D apresentou piora da função renal (Cl Cr pré intervenção = 33 mL/min e pós = 15mL/min) e hipercalcemia (cálcio total corrigido = 11 mg/dL) após 4 doses de colecalciferol.Foi mantido no protocolo apenas para coleta de exames do washout.

11. DISCUSSÃO:

O presente estudo foi delineado para avaliar o efeito de doses mensais de colecalciferol na proteinúria de indivíduos com doença renal diabética. As doses utilizadas não foram efetivas em elevar de forma estatisticamente significativa as concentrações de 25(OH)D assim como não houve resposta relativamente à redução de proteinúria.

Até o momento, em revisão na base de dados pubmed, esse parece ser o primeiro estudo clínico randomizado, placebo controlado, delineado para investigar o efeito da vitamina D3 na albuminúria. Na literatura, encontramos 6 estudos clínicos randomizados avaliando o efeito antiproteinúrico da vitamina D em pacientes não transplantados e fora de TRS, sendo 4 deles com paricalcitol e 2 com calcitriol, além de 3 estudos prospectivos não randomizados realizados com colecalciferol (AGARWAL, et al., 2005; ALBORZY,et al., 2008; FISHBANE, et al., 2009; ZEEUW, et al., 2010; LIU, et al., 2012; KRAIRITTICHA, et al., 2012; KIM, et al., 2011;HUANG, et al., 2012; MOLINA, et al., 2013).

O estudo de Agarwal, et al., 2005, foi o primeiro estudo clínico a mostrar que o uso do paricalcitol está relacionado com redução de proteinúria. O paricalcitol é um análogo da 1,25(OH)2D que mantém a capacidade de inibir a síntese e a secreção do PTH, mas com menor efeito calcêmico e fosfatêmico que o calcitriol (STEDDON; SCHROEDER;CUNNINGHAM, 2001). Tanto a 1,25(OH)2D quanto seus análogos são considerados formas ativas da vitamina D e têm capacidade de estimular o VDR. Os estudos citados que usaram 1,25(OH)2D ou paricalcitol o fizeram por tempo limitado. A longo prazo, o custo elevado e o risco de eventos adversos como doença óssea adinâmica ou nefrolitíase podem ser importante limitador ao seu uso. Já a vitamina D3 apresenta menor risco de hipercalcemia e custo mais baixo, o que justifica seu uso nos estudos mais recentes e foi o racional para seu uso em nosso protocolo.

Chama a atenção em nosso estudo o *status* da 25(OH)D. Em nossa amostra encontramos 55% de prevalência de hipovitaminose D (considerado no estudo como 25(OH)D <30 ng/mL), mas com valores muito próximos desse limite, tendo sido encontrada média de 25(OH)D de 27 ng/mL no grupo colecalciferol e 25 ng/mL no placebo antes da intervenção. No Brasil, já foi descrita prevalência de hipovitaminose D de 72,6% entre indivíduos com DRC de diferentes etiologias (DINIZ, et al., 2012). Nos estudos citados que demonstraram efeito antiproteinúrico de diferentes formas da vitamina D, a maioria dos participantes apresentava deficiência de vitamina D (considerando como deficiência 25(OH)D <20 ng/mL) com médias de 25(OH)D em torno de 15 ng/mL. Em nossa amostra, apesar do processo de aleatorização na fase de seleção e pelas características da população estudada, renais

crônicos e com idade próxima dos 60 anos, esperávamos encontrar mais indivíduos com hipovitaminose D, o que não ocorreu.

O perfil de indivíduos com marcada deficiência de vitamina D pode ser um dos fatores que levaram à melhor resposta anti proteinúrica em outros estudos, uma vez que a suplementação com vitamina D em pacientes deficientes reduz reposta inflamatória, mesmo em pacientes em diálise (STUBBS, et al., 2010). Dessa forma, não é possível determinar se o efeito nefroprotetor foi pela correção da hipovitaminose D ou por ação terapêutica direta da vitamina D, não sendo correto extrapolar o achado de estudos com pacientes deficientes em vitamina D para a população suficiente em vitamina D (ORTIZ et al., 2011). Tal posicionamento levou Zeeuw a sugerir que fossem realizados estudos com vitamina D3 para correção da hipovitaminose em indivíduos com proteinúria, para avaliação do efeito após suplementação (ZEEUW, 2011).

A análise parcial dos nossos dados, realizada aos 2 meses de estudo, não mostrou diferença significativa na elevação da concentração plasmática da 25(OH)D entre dois grupos com a dose utilizada de colecalciferol, o que nos levou a manter o protocolo, mas não recrutar novos pacientes. Após 4 doses de colecalciferol, houve diferença estatisticamente significativa na média de 25(OH)D entre o grupo colecalciferol e o placebo, mas a elevação das concentrações de 25(OH)D no grupo colecalciferol em relação ao período basal não foi significativa. Quando comparamos nossos resultados com o estudo de Kim, et al., 2011, observamos que ao final da fase de suplementação atingimos concentrações de 25(OH)D próximas a 30 ng/mL, contra valores próximos a 40 ng/mL do grupo citado, o que também pode ter influenciado em nosso resultado.

Nossa amostra apresenta média de IMC de 29,96 Kg/m², no limite entre sobrepeso e obesidade, assim como a de Kim et al., 2011, na qual a maioria dos pacientes apresentava obesidade grau I. Já é sabido que a obesidade pode estar associada a sequestro da vitamina D3 para o tecido adiposo, conforme demonstrado por Wortsman, et al., 2000. Supõe-se que tal característica possa levar à liberação errática da vitamina D3 estocada. Isso corrobora a observação de que indivíduos obesos necessitam doses muito maiores de colecalciferol que a população não obesa para tratamento da hipovitaminose D (HOLICK, et al., 2011). Dessa forma acreditamos que, pelas características da amostra do presente estudo, a dose de colecalciferol utilizada não foi suficiente para manter constantes as concentrações de 25(OH)D.

Nosso estudo demonstrou tendência à redução de proteinúria 2 meses após a suspensão do colecalciferol, quando as concentrações de 25(OH)D já estavam em queda, padrão que não foi

elucidado. Indagamos uma possível conversão gradual da 25(OH)D em 1,25(OH)₂D para ação autócrina como sendo responsável por tal comportamento da proteinúria.

12. APENDICES:

12.1 FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome:	Nº de entrada no estudo:
Data de nascimento: __/__/__	Sexo: F (), M ()
Raça: B (), N (), P ()	
Endereço:	Telefone: ()
Escolaridade: nenhuma(), 1º grau (), 2º grau, 3º grau	
<p>Em relação ao DM:</p> <p>- Tempo de diagnóstico () meses ou () anos</p> <p>- Tratamento atual:</p> <p>-- glibenclamida ____ mg/dia</p> <p>-- metformina ____ mg/dia</p> <p>-- insulina: ____ ui de manhã + ____ ui as ____</p> <p>-- outros:</p> <p>- Tratamento prévio:</p> <p>- Ultimo F.O: __/__/__. Normal (), Alterado ()</p> <p>- Ultima proteinúria: __/__/__. Valor: ____</p>	
<p>Em relação a HAS:</p> <p>Tempo de diagnóstico () meses ou () anos</p> <p>- Tratamento atual:</p> <p>-- captopril ____ mg de ____/____ horas</p> <p>-- losartan ____ mg de ____/____ horas</p> <p>-- outras:</p>	
Outras comorbidades:	
Outras medicações:	
Tabagismo: () sim, () não	Etilismo: () sim, () não
<p>Exame Físico:</p> <p>Peso _____ altura _____ IMC _____</p> <p>ACV: PA ____/____ mmHg, RC____, FC____ bpm//// AR: MV____, FR____</p> <p>ABD: _____ MMII _____</p>	

11.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

*Pesquisador Responsável: Natália de Castro Pecci Maddalena Endereço: José Lourenço
Kelmer 1.300, salas 204 a 222 pares, São Pedro
CEP: 36036-330. – Juiz de Fora – MG - Fone: (32) 3217-8528
E-mail: nataliacpm@yahoo.com.br*

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “EFEITOS DO COLECALCIFEROL NA PROTEINURIA E NO TGF B EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL DIABÉTICA”

Neste estudo pretendemos avaliar os valores da vitamina D presentes no seu sangue e os efeitos do uso da vitamina D3 (colecalfiferol) na excreção de proteínas na sua urina, nos níveis sanguíneos de TGF β , no controle da sua glicemia e nos seus níveis de colesterol, além dos efeitos da vitamina nos níveis de cálcio e fósforo.

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO:

O motivo que nos leva a estudar é a necessidade de determinar a concentração desta vitamina em pacientes com diabetes e doença renal diabética. Assim, poderemos avaliar uma nova perspectiva de tratamento para a doença renal do paciente diabético, visto que, embora se reconheça que os tratamentos atuais que controlam a hipertensão arterial e que diminuem proteinúria também determinam proteção renal em diabéticos com lesão renal, até o momento, não existe intervenção eficaz para a prevenção e controle da evolução da nefropatia diabética.

METODOLOGIA:

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: o (a) sr (a) será convidado a participar do estudo e esclarecido sobre ele e, se concordar com os termos do estudo, após seu consentimento, passará por consultas médicas semanais, a princípio por 4 semanas, para ajuste das doses de suas medicações para tratamento de diabetes e hipertensão arterial. Na fase seguinte, passará por consultas mensais durante 6 meses para administração da medicação em estudo e para coleta de sangue e de urina de 24 horas para exame. Ao final desses 6 meses, a medicação em estudo será suspensa e novas consultas e exames de sangue e urina serão realizados nos 2 meses que se seguirem à suspensão da medicação.

RISCOS E BENEFÍCIOS:

Os riscos associados à pesquisa são maiores que o mínimo, uma vez que será realizada coleta de sangue e suplementação vitamínica. Como o sr(a) está utilizando uma medicação, deverá comparecer aos retornos nas datas agendadas, para controle dos níveis de cálcio no sangue, uma vez que a vitamina D tem o potencial de elevar esses níveis se utilizada sem acompanhamento periódico. Na maioria dos casos, o aumento dos níveis de cálcio no sangue não provoca sintomas, mas raramente pode levar a aumento da sede e da vontade de urinar, agitação e/ou sonolência e alterações no eletrocardiograma. No entanto, essa elevação do cálcio no sangue geralmente ocorre com uso de doses de vitamina D muito mais altas que a usada no nosso estudo. Assim, para sabermos se a dose da vitamina D e os níveis de cálcio no seu sangue estão em níveis normais e seguros é fundamental que o (a) sr (a) compareça mensalmente para a coleta de sangue conforme será previamente combinado. Além disso, a vitamina D na forma líquida pode desencadear episódio de cólica ou dor na barriga em algumas pessoas. Os demais riscos são associados aos de uma coleta de sangue comum, como desconforto e pequeno hematoma local.

Este tratamento poderá melhorar o controle do seu diabetes e da hipertensão arterial, como também de outros pacientes portadores da mesma doença, assim como abrir uma nova perspectiva de tratamento para a doença renal provocada pelo diabetes.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a 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 pelo pesquisador.

Serão garantidos atendimento e acompanhamento médico caso haja alguma intercorrência durante a realização das avaliações e testes ou se surgirem sinais e sintomas associados ao uso da vitamina D durante o período da pesquisa.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Solicitamos a sua autorização para utilizar os dados desse estudo eventualmente em outros estudos posteriores.

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

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “EFEITOS DO COLECALCIFEROL NA PROTEINURIA E NO TGF B EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL DIABÉTICA”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20 .

Nome Assinatura participante Data

Nome Assinatura pesquisador Data

Nome Assinatura testemunha Data

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. AGARWAL, R. et al. Antiproteinuric Effect of Oral Paricalcitol in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, v. 68 ,n. 6, p. 2823-2828, dez. 2005.
2. ALBORZI, P. et al. Paricalcitol Reduces Albuminúria and Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*, v.52, n.2, p.249-255, ago. 2008.
3. ADLER, A.I. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, v. 63, n.1, p. 225–232, jan. 2003.
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes care*, v. 34 Suppl 1, p. S11-61, jan. 2011.
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, v.32, supl. 1, p.13-61, jan 2009.
6. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*, v. 27, supl.1, p.79-83, jan. 2004.
7. ANDRESS, D.L. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int*, v. 69, n.1, p.33-43, jul. 2005.
8. APERIS, G. et al. The role of paricalcitol on proteinuria. *J Ren Care*, v.37, n.2, p. 80-84, jun. 2011.
9. ARMAS, L.A.G. et al. 25-Hydroxyvitamin D Response to Cholecalciferol Supplementation in Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, v.7, n.9, p. 1428-1434, set. 2012.
10. BANDEIRA, F. et al. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 50, n. 4, p.640-646, ago. 2006.
11. BASTOS, R.M.R. et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. *Rev Assoc Med Bras*, v. 55, n. 1, p. 40-44, jan/ fev. 2009.
12. BASTOS, M.G.; KIRSZTAJN, G.M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol*, v. 33, n. 1, p. 93-108, jan./mar. 2011.
13. BASTOS, M.G.; BREGMAN,R.; KIRSZTAJN,G.M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras*, v. 56, n.2, p. 248-253, 2010.
14. BASTOS, M.G. et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol*, v. 26, n.4, p. 202-215, dez.2004.
15. BERRY, J. L. et al. Observations from the UK Supra-Regional Assay Service laboratory for the measurement of Vitamin D metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v. 103, n. 3-5, p. 477-479, mar. 2007.
16. BINKLEY, N. Assay Variation Confounds the Diagnosis of

Hypovitaminosis D: A Call for Standardization. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n.7, p. 3152–3157, jul. 2004.

17. BISCHOFF-FERRARI, H.A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*, v. 84, n. 1, p.18 –28, jul. 2006.

18. BONAKDARAN, S.; HAMI, M.; HATEFI, A. The effects of calcitriol on albuminúria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, v.23, n.6, p.1215-1220, 2012.

19. BOSI, P.L. et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos na cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras endocrinol metabol*, v. 53, n. 6, pp.726 - 32, ago. 2009.

20. BOUILLON, R. et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev*, v. 29, n.6, p. 726–776, out. 2008.

21. BRENNER, B.M. et al. effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes and nephropathy effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, v. 345, n. 12, p. 861-869, set. 2001.

22. BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, v.14, p. 813-820, dez. 2001.

23. BROWN, J.B.; PEDULA, K.L.; BAKST, A.W. The Progressive Cost of Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*, v.159, n. 16, p. 1873-80, set 1999.

24. CANANI; GERCHMAN; GROSS. Familial Clustering of Diabetic Nephropathy in Brazilian Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, v. 48, p.909-913, abr. 1999.

25. CARAMORI, M.L.; FIORETTO, P.; MAUER, M. Enhancing the Predictive Value of Urinary Albumin for Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, v. 17, n. 2, p.339 – 352, fev. 2006.

26. CAREY, R.M.; SIRAGY, H.M. The intrarenal renin–angiotensin

system and diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol Metab*, v.14, n.6, p. 274-281, ago 2003.

27. CUNNINGHAM ,J.; LOCATELLI, F.; RODRIGUEZ, M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*, v.6, n.4, pp. 913-921, abr. 2011

28. DAWSON-HUGHES, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*, v.21,n.7, p. 1151-1154, abr 2010.

29. De Nicola,L. et al. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system: a prospective observational study. *BMC Nephrol*, v.13, n. 150, nov. 2012.

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

31. De ZEEUW, D. Paricalcitol for reduction of albuminuria in diabetes. *The Lancet*, v.377, n.9766, p.635-636, fev.2011.
32. DINIZ, H.F., et al. Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol*, v.34,n.1, p.58-63, jan./mar. 2012.
33. DOORENBOS, C.R.C. et al. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nature Reviews*, v.5, p.691-700, out 2009.
34. DURVASULA, R.V. e SHANKLAND, S.J. Activation of a local renin angiotensin system in podocytes by glucose. *Am J Physiol*, v. 294, n.2, p. 830-839, abr 2008.
35. DUSSO, A. S.; BROWN, A.J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, v. 289, n.1, p.8–28, jul. 2005.
36. FERNANDES, N.M.S, et al. Geografia da diálise peritoneal no Brasil: análise de uma coorte de 5.819 pacientes (BRAZPD). *J Bras Nefrol*, v.32, n. 3, p. 268-274, jul/ago/set 2010.
37. FISHBANE, S. et al. Oral Paricalcitol in the Treatment of Patients With CKD and Proteinuria: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*, v. 54, n. 4, p.647-52, out. 2009.
38. Fitzpatrick scale. Wikipedia. Disponível em:http://en.wikipedia.org/wiki/Fitzpatrick_scale. ultima modificação em 7 julho 2013.
39. FOLEY, R.N.; COLLINS, A.J. End-Stage Renal Disease in the United States: An update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol*, v. 18, n.10, p. 2644-2648, out 2007.
40. FUKUDA, et al. Transforming growth factor- β as a treatment target in renal diseases. *J Nephrol*, v. 22, n.6, p.708-715, nov/dez 2009.
41. GINDE, A.A.; LIU, M.C.; CAMARGO Jr, C.A. Demographic Differences and Trends of Vitamin D Insufficiency in the US Population, 1988-2004. *Arch Intern Med*, v. 169, n. 6, p.626-632, 2009.
42. GROSS, et al. Nefropatia Diabética e Doença Cardíaca. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v.51, n. 2, p. 244-56, mar. 2007.
43. GUIJARRO, C.; EGIDO, J. Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Internat*, v. 59, n. 2, p. 415-424, fev. 2001
44. GUTIERREZ, O. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, v.16, n. 7, p. 2205-2215, jul. 2005.
45. HEANEY, R.P. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*, v.77, n.1, p. 204-210, jan. 2003.
46. HEWISON, M. et al. 1-Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol*, v.25, n.2 , p. 141-148 , out 2000.
47. HOLICK, M.F. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermato-endocrinology*, v.4, n.2, p. 183-190, abr/ mai/ jun 2012.

48. HOLICK, M.F. Evaluation, Treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, n.96, v. 7, p. 1911- 1930, jul. 2011.
49. HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency in obesity and health consequences. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, v.13, n.5, p.412- 418, out. 2006.
50. HOLICK, M.F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc*, v. 81, n.3, p.353-373, mar. 2006.
51. HOLICK, M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, v. 80, n.6, sup. p.1678S– 88S, dez. 2004.
52. HOLICK, M.F. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*, v. 266, n.3, p. 266-81, jul. 2007.
53. HOLICK, M.F. Vitamin d status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol*, v. 19, n.2, p.73-78, fev. 2009.
54. HOLICK, M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, v.79, n.3, p.362-371, mar.2004.
55. HOLLIS, B. W. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 39, n. 2, p. 271-286, jun. 2010.
56. HOVIND P., et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 26, n. 4 , apr 2003.
57. HUANG, Y. Oral Supplementation with Cholecalciferol 800 IU Ameliorates Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Plos One*, v.7, n. 11, nov 2012.
58. HULLEY, S., et al. Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem epidemiológica. 3ª. Edição. Ed. ArtMed.2008.pag83-111.
59. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Dietary reference intakes: calcium, vitamin D. The national academies press, Washington D.C., 2011.
60. JAMES, M.T.; HEMMELGARN, B.R.; TONELLI, M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*, v. 375, n.9722, p. 1296-1309, abr. 2010.
61. JANSSEN, M. J. W. et al. Multicenter comparison study of current methods to measure 25-hydroxyvitamin D in serum. *Steroids*, v.77, n.13, p.1366-1372, ago 2012.
62. JEAN G, Souberbielle JC, Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: A simple and efficient strategy for vitaminD supplementation. *Nephrol Dial Transplant*, v.24, n.12, p. 3799–3805, dez. 2009.
63. JEFFERSON, J.A. Podocyte Disorders: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis*, v. 58, n.4, p. 666-677, out. 2011.

64. JOHAL, M.; LEVIN, A. Vitamin D and Parathyroid Hormone in General Populations: Understandings in 2009 and Applications to Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 4,n.9, p. 1508-1514, set. 2009.
65. KLAUS, G. Renoprotection with vitamin D: specific for diabetic nephropathy? *Kidney int*, v.73, n.2, p.141 -143, jan. 2008.
66. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD- MBD). *Kidney Int*, v. 76, n.s113, s22-s49, ago 2009.
67. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* ,v.3, n.1, jan 2013.12
68. KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update. *Am J Kid Dis*, v. 60, n.5, p. 850-886, nov 2012.
69. KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis*. Vol 49, no 2, supp. 2, p. S1-S180 ,feb. 2007.
70. KDOQI. Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 39, n.2, Supp., p. S7-S10, fev. 2002.
71. KIM, M.J., et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuriaand urinary TGF-b1 in patients with type 2diabetic nephropathy on establishedrenin–angiotensin–aldosterone system inhibition. *Kidney International*, n. 80, v. 8, pp. 851-860, out. 2011.
72. KIRSZTAJN, G.M., et al. Doença renal crônica (pré-terapia renal substitutiva): tratamento. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Ministério da Saúde.out 2011.
73. KOCH, M. et al. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia*, v. 36, n.10, p. 1113-1117, out 1993.
74. KRAIRITTICHA, U., MAHANNOPKUL, R., BUNNAG, S. An open label, randomized controlled study of oral calcitriol for the treatment of proteinuria in patients with diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai.*, v. 95, supl. 3, s41-s47, mar. 2012.
75. KRAMER, A. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA–EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant*. v.24, n. 12, p. 3557– 3566, dez 2009.
76. LEE, J.H. et al. Vitamin D Deficiency, an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*, v. 52, n. 24, p.1949-1956, dez 2008.
77. LEVEY, A. S. at al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*, v.80, n.1, p. 17-28, jul. 2011.
78. LEWIS,E.J., et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, v.345, n.12, p.851-869, set. 2001.

79. LI, Y.C. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.*, v.110, n.2, p. 229-38, jul. 2002.
80. LIM, A.K.H and TESCH, G.H. Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Mediators Inflamm.* v. 2012, 2012.
81. LI, Y.C. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int*, v.78, n.2, p. 134-139, mai 2009.
82. LIU, L.J., et al. Oral Calcitriol for Reduction of Proteinuria in Patients With IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*, v.29, n.1, p. 67-74, jan.2012.
83. LOCATELLI, F.; POZZONI, P.; DEL VECCHIO, L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* ,v. 15, n. 1, p. 25-29, jan. 2004.
84. MALERBI, D.A.; FRANCO, L.J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*, v.15, n.11, nov. 1992.
85. MAKIBAYASHI, et al. A Vitamin D Analog Ameliorates Glomerular Injury on Rat Glomerulonephritis. *Am J Pathol*, v. 158, n. 5, p.1733-1741, Mai 2001.
86. MATILLA, C. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 30, n. 10, p. 2569-2570, out. 2007.
87. MATSUOKA, L.Y, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*, n.64, p.1165–1168, 1987.
88. MENON, M.C.; CHUANG, P.Y.; HE, C.J. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *International journal of nephrology*. v. 2012, 2012.
89. MIGLIORI, M., et al. Treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D3 preserves glomerular slit diaphragm-associated protein expression in experimental glomerulonephritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. v.18, n.4, p. 779-190, out/nov/dez. 2005.
90. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). VIGITEL BRASIL 2011. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico, 2011.
91. MIZOBUCHI, M. et al. Combination Therapy with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and a Vitamin D Analog Suppresses the Progression of Renal Insufficiency in Uremic Rats. *J Am Soc Nephrol*, v.18, n.6, p. 1796-1806, jun. 2007.
92. MOGENSEN, C.E; CHRISTENSEN, C.K; VITTINGHUS,E. The Stages in Diabetic Renal Disease With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, v. 32, supl. 2, p.64-78, jun 1983.
93. MULLIGAN, G.B; LICATA,A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*, v.25, n. 4, p.928-930, abr. 2010.
94. MURUSSI, et al. Risk Factors for Microalbuminuria and Macroalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, v. 25, n 6, p.1101-1102, jun 2002.

95. MURUSSI, M. et al. Nefropatia diabética no diabetes melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 47, n. 3, p. 207-219, jun. 2003.
96. MURUSSI, M; MURUSSI, N. Detecção precoce da nefropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metabol* v.52 n.3 ,p. 442-451, abr. 2008.
97. NINOMIYA, T., et al., Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol*,v.20, n.8, p. 1813–1821, ago. 2009.
98. Ortiz, A. Paricalcitol for reduction of albuminuria in diabetes. *The Lancet*, v.377, n.9766, p.635-636, fev.2011.
99. PARVING, H. H. et al. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney int*, v. 60, n. 1, p. 228-234, jul. 2001.
100. Pecoits-Filho R, et al. Overview of peritoneal dialysis in Latin America. *Perit Dial Int*, v.27, n.3, p.316-321, mai/jun. 2007.
101. PERES, et al . Aumento na Prevalência de Diabetes Melito Como Causa de Insuficiência Renal Crônica Dialítica – Análise de 20 Anos na Região Oeste do Paraná. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v.51, n.1, fev. 2007.
102. PREMAOR, M.O., et al. Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundária em médicos residentes de um hospital geral do sul do Brasil. *Rev HCPA*, v. 28, sup, 2008.
103. PREMAOR, M.O.; FURLANETTO, T.W. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 50, n.1, p. 25-37, fev. 2006.
104. ROSS, A.C., et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*, v.96, n.1, p.53-58, jan.2011.
105. RUSTER, C.; WOLF, G. Renin-angiotensin-aldosterona system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*, v.17, n. 11, p. 2985-2991, nov. 2006.
106. SANCHEZ-NIÑO, M.D., et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, n. 302, p.647–657, 2012.
107. SARAIVA, G. L. et al Prevalência da Deficiência, Insuficiência de Vitamina de Hiperparatireoidismo Secundário em Idosos Institucionalizados e Moradores na Comunidade da Cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, n.51, v.3, 2007.
108. SARTORELLI, D.S.; FRANCO, L.J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad. Saúde Pública*, v. 19, sup 1, p. 29-36, 2003.
109. SCALCO, R., et al. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine.*, v.33, n. 1, p. 95-100, fev.2008.

110. SCHRIJVERS, B.F.; De VRIESE A.S.; FLYVBJERG, A. From Hyperglycemia to Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth Factors/Cytokines. *Endocr Rev*, v. 25, n. 6, p. 971–1010, dez. 2004.
111. SCHNAPER, H. W. et al. TGF- β signal transduction and mesangial cell fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol*, v. 284, fev. 2003.
112. SCHUCH, N.J.; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. Vitamina D e doenças Endocrinometabólicas. *Arq Bras endocrinol metabol*, v. 53, n.5, p. 625-33, jul. 2009.
113. SBD- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes, 2013-2014.
114. SESSO, R. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise de 2010. *J Bras Nefrol*, v. 33, n. 4, p. 442-447, Out/Nov/Dez, 2011.
115. SESSO, R. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *J Bras Nefrol*, v. 30, n. 4, p. 233-238, Out/Nov/Dez, 2011.
116. SILVA, B. C. C. et al. Prevalência de Deficiência e Insuficiência de Vitamina D e sua Correlação com PTH, Marcadores de Remodelação Óssea e Densidade Mineral Óssea, em Pacientes Ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v.52, n.3, 2008.
117. SLOMINSKI, A.; WORTSMAN, J. Neuroendocrinology of the Skin. *Endocr Rev*, v. 21, n. 5, out. 2000.
118. SNELLMAN, G. et al. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *Plos ONE*.v. 5, n.7, jul 2010.
119. STEDDON, S.J.; SCHROEDER N.J.; CUNNINGHAM, J. Vitamin D analogues: how do they differ and what is their clinical role? *Nephrol Dial Transplant*, v. 16, n. 10, p. 1965-1967, out. 2001.
120. STUBBS, J.R. et al., Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, v. 21, n. 2, p. 353-361, fev.2010.
121. SUN J. et al. Increased NF- κ B activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v.291, n. 2, p 315-322, ago. 2006.
122. SUTTON, A.L.M.; MacDONALD, P.N. Vitamin D: More Than a "Bone-a-Fide" Hormone. *Mol. Endocrinol.*, v. 17, n.5, p. 777-791, mai. 2003.
123. SZETO, C.C. et al. Oral Calcitriol for the Treatment of Persistent Proteinuria in Immunoglobulin A Nephropathy: An Uncontrolled Trial. *Am J Kidney Dis*, v.51, n.5, p. 724-731, mai. 2008.
124. THACHER, T.D.; CLARKE, B.L. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.*, v.86, n.1, p.50-60, jan. 2011.
125. TIAN, J. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, n. 22, p.321-328, 2007.
126. TOKMAK, F. et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. v. 23, n.12, 4016–4020, dez. 2008.

127. TORQUATO, M.T.C.G. et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-6 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J.*, v.121, n.6, p. 224-230, 2003.
128. UNGER, M. D., et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clinical nutrition*, v.29, n.6, p. 784– 788, dez. 2010.
129. VIBERTI, G.; WHEELDON, N.M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*, v. 106, n.6, p.672-678, ago 2002.
130. WESSELING-PERRY, K.; SALUSKY, I. B. Is replacement therapy with nutritional and active forms of vitamin D required in chronic kidney disease mineral and bone disorder? *Curr Opin Nephrol Hypertens.*, v.18, n.4, p.308-314, jul 2009.
131. WORTSMAN, J. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, v.72, n.3, p.690-693, set. 2000.
132. WILD, S; ROGLIC G. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the Year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, v. 27, n.5, p.1047-1053, mai 2004.
133. WOLF, G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest.* v. 34, n. 12, p. 785-796, 2004.
134. XIAO, H.Q., et al. Podocyte injury is suppressed by 1,25-dihydroxyvitamin D via modulation of transforming growth factor-beta 1/bone morphogenetic protein-7 signalling in puromycin aminonucleoside nephropathy rats. *Clinical and Experimental and Physiology*, v.36, n.7, p. 682-689, jul 2009.
135. YOKOYAMA, H. et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int*, v. 58, n.1, p. 302–311, jul. 2000.
136. ZHANG, Z., et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: Blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci*, v. 105, n. 41, p. 15896-15901, out. 2008.
137. ZELMANOVITZ, T. et al. Diabetic nephropathy. *Diabetology & metabolic syndrome*, v. 1, n. 1, p. 10, jan. 2009.
138. ZIYADEH, F.N.; WOLF, G. Pathogenesis of the Podocytopathy and Proteinuria in Diabetic Glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev.* v.4, n.1, p. 39-45, fev 2008.

15. ANEXOS:

15.1. CALCULO DA AMOTRA:

O tamanho da amostra foi calculado baseado em estudos da literatura e baseado

na fórmula:

$$N = \left[\frac{z\alpha \sqrt{P(1-P) \left(\frac{1}{q_1} + \frac{1}{q_2} \right)} + z\beta \sqrt{P_1(1-P_1) \left(\frac{1}{q_1} \right) + P_2(1-P_2) \left(\frac{1}{q_2} \right)}}{(P_1 - P_2)^2} \right]^2$$

P1- proporção de sujeitos com desfecho no grupo 1

P2- proporção de sujeitos com desfecho no grupo 2

q1- proporção de sujeitos no grupo 1

q2- proporção de sujeitos no grupo 2

N= número total de sujeitos

$P = q_1 P_1 + q_2 P_2$

(HULLEY S.et al., 2008)

15.2. ARTIGO SUBMETIDO:

Comunicação Breve

Código de fluxo: 2845 (Jornal Brasileiro de Nefrologia)

Importância do uso de doses adequadas de vitamina D3 na proteinúria da doença renal diabética

Importance of using adequate doses of vitamin D3 in proteinuria of diabetic kidney disease

vitamina D3 para proteinuria

Autor

Natália de Castro Pecci Maddalena: Residência médica em Clínica Médica e Endocrinologia - (pesquisador do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN)).

Luiz Carlos Ferreira de Andrade: Pós-Doutorado na Clínica de Nefrologia do Hospital Maggiore de Milão (2001) - (Departamento de Clínica Médica da UFJF. Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN). PPgS/FAMED/UFJF. HU/UFJF).

Carla Márcia Moreira Lanna: doutorado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (1999) - (professor adjunto IV da Universidade Federal de Juiz de Fora).

Adriádne Justi Bertolin : graduando da faculdade de medicina da UFJF - (graduando da faculdade de medicina da UFJF).

Guilherme Neif Vieira Musse : graduando da faculdade de medicina da UFJF - (graduando da faculdade de medicina da UFJF).

Thiago Ribeiro de Almeida : graduando da faculdade de medicina da UFJF - (graduando da faculdade de medicina da UFJF).

Fernando Antonio Basile Colugnati: doutorado em Ciências pela UNIFESP (2005) - (pesquisador do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN). Professor Convidado do Depto. de Clínica Médica/ FM/ UFJF).

Marcus Gomes Bastos : doutorado em nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo (1985) - (professor adjunto e associado da Universidade Federal de Juiz de Fora. É coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde (mestrado e doutorado) da UFJF.).

Descritores (Palavras-chave)

Insuficiência Renal Crônica; Vitamina D; Colecalciferol; Proteinúria; Complicações do Diabetes

Keywords

Cholecalciferol; Kidney Failure, Chronic; Vitamin D; Proteinuria; Diabetes Complications

Resumo (Português)

Introdução: Estudos recentes vêm demonstrando efeito antiproteinúrico do calcitriol e seus análogos. No entanto, estudos com colecalciferol ainda são escassos. **Objetivos:** Avaliar o efeito do colecalciferol na proteinúria de indivíduos com doença renal diabética (DRD). **Métodos:** Foram incluídos vinte indivíduos diabéticos com albuminúria na faixa de 300 mg a 3,5 g/24h. Em seguida à randomização, amostras de sangue e urina de 24 horas foram coletadas antes da intervenção, após 2 e 4 meses de tratamento mensal com colecalciferol (100.000 UI se 25(OH)D <20 ng/mL ou 50.000 UI se 25(OH)D >20 ng/mL) ou placebo e 2 meses da interrupção do tratamento. **Resultados:** A prevalência de 25(OH)D <30 ng/mL foi de 55%. A média de vitamina D foi de 27 ng/mL no grupo colecalciferol e 25,9 ng/mL no placebo (p=0,57). Após o tratamento não se observou elevação significativa nas concentrações de 25(OH)D no grupo colecalciferol com as doses utilizadas (p = 0,09). Também não foram observadas alterações estatisticamente diferentes nos níveis de proteinúria entre os grupos placebo e colecalciferol durante o período de tratamento. **Conclusão:** Doses médias mensais de 50.000 UI de colecalciferol não foram eficazes na redução de proteinúria em indivíduos diabéticos sem deficiência de vitamina D

Abstract. (Inglês)

Introduction: Recent studies have shown antiproteinuric effect of calcitriol and its analogs. However, studies with cholecalciferol remain scarce. **Objectives:** To evaluate the effect of cholecalciferol on proteinuria in subjects with diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** The study included twenty diabetic subjects with albuminuria in the range of 300 mg to 3.5 g/24 h. Then the randomisation, blood and 24-hour urine samples were collected prior to the intervention, 2 and 4 months after treatment with monthly dose of cholecalciferol (100,000 IU if 25(OH)D <20 ng / mL or 50,000 IU if 25(OH)D > 20 ng / ml) or placebo and 2 months after cessation of treatment. **Results:** The prevalence of 25 (OH) D <30 ng / ml was 55%. The average vitamin D was 27 ng / ml in the cholecalciferol group and 25.9 ng / ml in the placebo group (p = 0.57). After treatment there was no significant increase in 25 (OH) D in the cholecalciferol group with the doses used (p = 0,09). There were also no statistically different changes in levels of proteinuria between cholecalciferol and placebo groups during the treatment period. **Conclusion:** Average monthly doses of 50,000 IU of cholecalciferol were not effective in reducing proteinuria in diabetic subjects without vitamin D deficiency.

Trabalho submetido em 29/8/2013 23:44:09

Instituição: Fundação IMEPEN e Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

Correspondência: Natália de Castro Pecci Maddalena
Fundação e Instituto de Pesquisas em Nefrologia - Fundação IMEPEN
Avenida José Lourenço Kelmer, nº 1300/204-222, São Pedro
Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36036-330
E-mail: nataliacpm@yahoo.com.br

Conteúdo em Português:

INTRODUÇÃO:

A doença renal diabética (DRD) em vários países é a etiologia mais frequente de doença renal crônica (DRC) com necessidade de terapia renal substitutiva¹, sendo a segunda causa no Brasil². Seu principal marcador é a presença de proteinúria, fator de risco independente mais relevante para a progressão da DRC³.

Embora se reconheça que o controle glicêmico e pressórico, particularmente com as medicações que bloqueiam o eixo renina angiotensina, sejam benéficos, a renoproteção não é completa, o que sinaliza para mecanismos fisiopatológicos ainda não identificados e para a necessidade de novas terapêuticas⁴.

Dados de estudos realizados em humanos e em animais têm evidenciado o efeito antiproteinúrico da associação de bloqueadores do sistema renina angiotensina (SRA) com análogos da vitamina D ativa^{5,6,7}. Recentemente efeito semelhante foi demonstrado também com o colecalciferol^{8,9,10}.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do colecalciferol na proteinúria residual de indivíduos com DRD não dialítica já em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor 1 da angiotensina (BRA).

MÉTODOS:

Trata-se de estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado, com vinte usuários com DRD frequentadores do centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora, M.G. Constituíram critérios de inclusão: idade >40 anos, tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) há >1 ano, pressão arterial sistêmica (PA) controlada com inibidores do SRA, taxa de filtração glomerular (TFG) >20 mL/min/1,73m², proteinúria >300 mg e <3,5 g/ 24 horas, cálcio sérico <10,5 mg/dL, PTH molécula intacta entre 35-500 pg/mL, hemoglobina glicada <10% e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética do HU UFJF sob o número 348/2011.

Não foram incluídos os usuários já em uso de vitamina D, com outras lesões glomerulares concomitantes, injúria renal aguda, hepatopatias ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada (PA sistólica >160 mmHg e/ou diastólica >100 mmHg) após o período mínimo de 1 mês de estabilização clínica.

Os usuários foram randomizados para receber colecalciferol ou placebo constituindo 2 grupos com 10 integrantes cada. O colecalciferol (DePura®) e o placebo (manipulado com o mesmo aspecto e sabor) foram administrados por um membro da equipe sem conhecimento do protocolo do estudo, quando

da visita mensal para controle clínico. A coordenação do estudo, o pesquisador responsável pela coleta de dados e os usuários eram cegos em relação aos grupos.

O estudo foi dividido em três fases. **Fase 1** – Seleção e estabilização clínica (mínimo de 1 mês). **Fase 2** – Randomização e Intervenção com doses mensais de colecalciferol (100.000 UI se 25(OH)D <20 ng/mL ou 50.000 UI se 25(OH)D >20 ng/mL) ou placebo. Nessa fase, o controle da HAS foi feito por adequação de doses de medicações anti hipertensivas que não interferissem no SRA. **Fase 3** – reavaliação clínica e laboratorial 8 semanas após suspensão do tratamento(washout).

Todas as coletas foram realizadas no período de outubro de 2012 a junho de 2013. Em qualquer fase, a ocorrência de TFG <20 mL/min/1,73m² ou cálcio total >11 mg/dL, determinaria a retirada do indivíduo do protocolo para tratamento específico.

Análise estatística: A comparação na linha de base entre os dois grupos foi realizada pela análise das médias, medianas e desvios padrão (teste de Kolmogorov-Smirnov) . As mudanças na proteinúria foram estimadas a partir de um modelo linear Gaussiano para medidas repetidas. As variações percentuais de proteinúria entre a linha de base e as medidas em 4 meses e após o washout foram estimadas pelo Estimador de Razões a partir das médias estimadas pelo modelo. Adotou-se o paradigma de *Intention to Treat Analysis* para as avaliações de eficácia do protocolo de estudo. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS:

Foram avaliados 821 prontuários de usuários diabéticos, dos quais 227 tinham albuminúria >300 mg/24h. 121 não foram incluídos (principais fatores: proteinúria não confirmada e TFG <20 mL/min/1,73m²) e 20 iniciaram o protocolo.

A prevalência de 25(OH)D <30 ng/mL foi de 55% (23,56 +- 4,31 ng/mL) antes da intervenção, sendo 9 indivíduos (81%) insuficientes em vitamina D (24,9 +- 3,12 ng/mL) e apenas 2 com 25(OH)D <20 ng/mL. Os participantes tinham média de IMC no limite entre sobrepeso e obesidade, idade próxima dos 60 anos e em média 14 anos de diagnóstico de DM. Os valores de cálcio e fósforo séricos e urinários não foram diferentes entre os dois grupos antes e após a intervenção (dados não apresentados).

Ao final de 4 meses de tratamento, o grupo colecalciferol apresentou elevação estatisticamente significativa das concentrações de 25(OH)D quando comparado ao placebo($p = 0,01$), porém sem alteração significativa em relação às concentrações médias basais do próprio grupo ($p=0,09$).

Relativamente à proteinúria, não foi observada redução estatisticamente significativa após o tratamento com colecalciferol quando comparado ao placebo ($p = 0,87$). Na avaliação entre o período de washout e o basal foi encontrada redução de 17% (média de $-312,28 \text{ mg}/24\text{h}$) na proteinúria dos indivíduos previamente tratados com colecalciferol e aumento de 21% (média de $+581,21 \text{ mg}/24\text{h}$) no grupo placebo ($p = 0,19$). As características demográficas e laboratoriais dos participantes estão na tabela 1.

DISCUSSÃO:

No presente estudo, as doses de colecalciferol utilizadas não impactaram favoravelmente na elevação das concentrações de 25(OH)D nem na redução de proteinúria em indivíduos com DRD. Hipovitaminose D é condição comum na DRC tendo sido relatada prevalência de 72,6% em estudo brasileiro nessa população¹¹. Em nossa amostra foi observado que 55% dos usuários apresentavam 25(OH)D abaixo do recomendado (média de 27 ng/mL no grupo colecalciferol e 25 ng/mL no placebo) embora a média encontrada tenha sido próxima do valor de 30 ng/mL , considerado por muitos autores como limite inferior da normalidade¹².

Até o momento, 3 estudos clínicos, demonstraram redução de albuminúria com uso do colecalciferol^{8,9,10}. Chama atenção o fato de que no presente estudo a excreção urinária de albumina foi mais elevada, as concentrações basais de 25(OH)D foram mais altas e sua elevação após o tratamento com colecalciferol não foi estatisticamente significativa, diferente dos estudos anteriores que trabalharam com populações com médias de 25(OH)D $<20 \text{ ng/mL}$ e que responderam positivamente às diferentes doses de colecalciferol.

Houve tendência à redução da proteinúria no período de washout do tratamento, comportamento que não foi esclarecido, uma vez que as concentrações de 25(OH)D já se encontravam em queda.

CONCLUSÃO:

Doses médias mensais de 50.000 UI de colecalciferol não foram eficazes na redução de proteinúria em indivíduos diabéticos sem deficiência de vitamina D.

Tabela 1: características clínicas e laboratoriais da amostra no período basal (0), aos 2 e 4 meses de tratamento e no washout(6) , nos grupos placebo e colecalciferol

Grupo	placebo				Colecalciferol				P
Idade (anos)	60,4 (6,34)				58,4(7,72)				0.37
Sexo (M/F)	6/4				9/1				0.08
IMC (kg/m ²)	30,55 (4,26)				29,38(3,35)				0.52
	0 n=10	2 n= 10	4 n=8	6 n=6	0 n=10	2 n=10	4 n=10	6 n=8	p2
PAS (mmHg)	128 (10,9)	130 (10,7)	131 (14,7)	139 (17,4)	135 (15,8)	132 (16,4)	134 (10)	130 (13,9)	0,2
PAD (mmHg)	77 (7,0)	79 (11,3)	77 (12,6)	78 (8)	81 (8,8)	83 (8,4)	80 (13,7)	80 (10,6)	0,78
TFG	62 (24,34)	62 (21,1)	53 (23,5)	58 (13,9)	55,4 (19,4)	56,2 (14,9)	46,5 (15,9)	44 (12,9)	0,55
HbA1C%	7,58 (1,4)	7,12 (1,3)	7,45 (1,8)	6,91 (1,9)	8,2 (0,8)	7,8 (1,3)	8,4 (2,2)	7,9 (1,0)	0,73
25(OH)D ng/mL	29 (7,2)	23 (6,9)	26 (6,5)	23 (9,8)	27,3 (5,7)	27,9 (3,8)	31,6 (7,4)	21,3 (5,9)	0,01
Alb/24h	925 (672)	900 (573)	986 (535)	898 (327)	867 (603)	887 (632)	960 (508)	662 (469)	0,87

Dados em média e (DP). Onde: p2 = valor de p entre o basal (0) e 4 meses; PA= pressão arterial; TFG = taxa de filtração glomerular, estimada pela equação do CKD-epi¹³; HbA1c= hemoglobina glicada; Sexo (M/F)= sexo masculino/feminino. Alb/24h= albuminúria de 24 horas.

AGRADECIMENTOS:

Os autores agradecem o auxílio financeiro da Fundação IMEPEN assim como o apoio do centro Hiperdia Minas de juiz de Fora. Agradecemos também os farmacêuticos Alessandra Batista Marquito e Flavio Luiz Cabral, o bioquímico Márcio Augusto Pinto e a Dra Lize Vargas Ferreira pela contribuição na realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 15: 25-29.
2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise de 2010. *J Bras Nefrol* 2011; 33:442-47
3. Kirsztajn GM, Romão Jr JE, Souza E et al. Doença renal crônica (pré-terapia renal substitutiva): tratamento. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Ministério da Saúde, 2011.
4. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the Predictive Value of Urinary Albumin for Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 339-352.
5. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric Effect of Oral Paricalcitol in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2005; 68: 2823-28.
6. Alborzi P, Patel NA, Peterson C et al. Paricalcitol Reduces Albuminúria and Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Hypertension* 2008; 52: 249-255.
7. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 376: 1543-1551.
8. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M et al. Oral cholecalciferol decreases albuminúria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011; 80: 851-860.
9. HUANG, Y. Oral Supplementation with Cholecalciferol 800 IU Ameliorates Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Plos One*, v.7, n. 11, nov 2012
10. Molina P, Górriz JL, Molina MD et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminúria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 0: 1-12.
11. Diniz HF, Romão MF, Elias RM, Junior JER. Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2012; 34:58-63.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* , n.96, v. 7, p. 1911- 1930, jul. 2011.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.