

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Taciana Cappelletti

**NÍVEIS DE 25-HIDROXIVITAMINA D3 EM PACIENTES COM
VITILIGO**

Santa Maria, RS
2018

Taciana Cappelletti

NÍVEIS DE 25-HIDROXIVITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração Promoção e Tecnologia em Saúde, Linha de pesquisa Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Maristela de Oliveira Beck

Santa Maria, RS
2018

Cappelletti, Taciana
NÍVEIS DE 25-HIDROXIVITAMINA D3 EM PACIENTES COM
VITILIGO / Taciana Cappelletti.- 2018.
77 p.; 30 cm

Orientadora: Maristela de Oliveira Beck
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2018

1. Vitamina D 2. Vitiligo I. de Oliveira Beck,
Maristela II. Título.

Taciana Cappelletti

NÍVEIS DE 25-HIDROXIVITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração Promoção e Tecnologia em Saúde, Linha de pesquisa Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Aprovado em 10 de outubro de 2018.

Maristela de Oliveira Beck, Dr^a. (UFSM)
(Presidente/Orientadora)

Renan Rangel Bonamigo, Dr. (UFRGS)

Rafael Vaz Machry, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2018

Aos meus pais, por não medirem esforços para me ajudar a realizar meus sonhos. Ao meu namorado, Rafael, companheiro dos bons e maus momentos.

Aos meus irmãos, Alan e Marina, que sempre acreditaram em mim e me apoiaram em tudo. Dedico também a toda a minha família e a todos os meus amigos, pelo incentivo e apoio incansável. À equipe de Dermatologia do Hospital Universitário de Santa Maria e aos professores que tive na graduação e nas residências médicas, por inspirarem e ensinarem.

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia ter se concretizado sem o precioso apoio de várias pessoas. Agradeço especialmente...

À minha orientadora, professora doutora Maristela de Oliveira Beck, por toda a paciência, disponibilidade e empenho ao me ajudar a realizar este trabalho;

Aos meus professores André Avelino Costa Beber e Raíssa Massaia Londero Chemello, pelo incentivo, pelos muitos ensinamentos, pela ajuda no desenvolvimento desse estudo e por serem exemplos de profissionais, inspirando gerações de médicos e de dermatologistas;

Aos meus preceptores da Dermatologia, Catiussa, Luciane, Juliana, Laura, Luana, Claudio, Diego, Eduardo e Ivanir, por sua disponibilidade em ajudar e por sua amizade sincera;

Aos meus colegas de residência médica e de mestrado, pela ajuda e pelos bons momentos compartilhados;

Aos meus amigos, pelo apoio incondicional e incentivo;

Aos meus pais, Elizete e Gilberto, por serem meu porto seguro, sempre me apoiarem em todas as decisões, incentivarem, estarem sempre presentes e disponíveis para me auxiliar quando preciso;

Aos meus irmãos, por serem sempre meus companheiros e por compartilharem as conquistas comigo e fazerem parte delas;

Ao meu namorado, Rafael, pela paciência e pelo suporte;

A toda a minha família, pelo incentivo incansável, em especial, ao Pedro e à Rosmarina, por me receberem tão bem na nova cidade;

À Universidade Federal de Santa Maria, ao Centro de Ciências da Saúde e ao Hospital Universitário de Santa Maria, por propiciarem um ambiente de ensino e ciência.

Por fim, a todos que contribuíram, de alguma maneira, para a realização deste projeto.

*“If you want to be successful,
Know what you are doing,
Love what you are doing,
Believe in what you are doing.”
Will Rogers*

RESUMO

NÍVEIS DE 25-HIDROXIVITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO

AUTORA: Taciana Cappelletti
ORIENTADORA: Maristela de Oliveira Beck

O vitiligo é uma doença de etiologia autoimune e está associada a outras doenças imunológicas, como tireoidopatia. A presença de mais de uma doença autoimune em um mesmo paciente é chamada poliautoimunidade. Evidências ligam hipovitaminose D com autoimunidade, porém o conhecimento acerca dos níveis desta e de sua relação com o vitiligo e associações é limitado. Ainda não existem estudos brasileiros sobre o assunto. Sugere-se que a monitorização desses níveis pode identificar indivíduos com risco maior para desenvolvimento de poliautoimunidade. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a prevalência de hipovitaminose D e associação com poliautoimunidade em pacientes com vitiligo, atendidos no ambulatório de dermatologia de um hospital terciário. Foi realizado um estudo transversal, com exame clínico, fotografia e mensuração dos níveis de 25-hidroxitamina D3 (25(OH)D3). Foram incluídos 43 pacientes com vitiligo. A maioria era do sexo feminino (n=27; 62,8%). A média de idade dos pacientes foi 49,26 (\pm 16,15) anos. A média da 25(OH)D3 foi 32,74 ng/mL (\pm 11,35), sendo que níveis de deficiência foram encontrados em 11,6% (n=5) e insuficiência em 32,6% (n=14) dos participantes. Dez pacientes (23,3%) apresentavam outra doença autoimune, sendo a mais frequente o hipotireoidismo (n=4). Quando avaliada a relação entre as variáveis, os pacientes com hipovitaminose D apresentavam mais doenças autoimunes, eram predominantemente do sexo feminino, de raça branca, com exposição solar laboral. No entanto, essas associações não foram significativas. Nossos dados corroboram com a literatura que evidencia, em pacientes com vitiligo, maior prevalência de hipovitaminose D. Não encontramos associação entre hipovitaminose D e poliautoimunidade referida por outros estudos.

Palavras-chave: Vitamina D. Vitiligo. Doenças autoimunes. Autoimunidade. Poliautoimunidade.

ABSTRACT

25-HYDROXIVITAMINE D3 LEVELS IN PATIENTS WITH VITILIGO

AUTHOR: Taciana Cappelletti
ADVISOR: Maristela de Oliveira Beck

Vitiligo is a disease of autoimmune etiology and is associated with other autoimmune diseases, such as thyroid disease. The presence of more than one autoimmune disease in a single patient is called polyautoimmunity. Several studies link hypovitaminosis D with autoimmunity, but knowledge about its levels and its relationship to vitiligo and associations is limited. There are no Brazilian studies on this subject. It is suggested that monitoring these levels could identify individuals at greater risk for the development of polyautoimmunity. To evaluate the prevalence of hypovitaminosis D and association with polyautoimmunity in patients with vitiligo who were treated at the dermatology outpatient clinic of a tertiary hospital. A cross-sectional study with clinical examination, photographing, and measurement of 25-hydroxyvitamin D3 levels (25 (OH) D3) was performed. **RESULTS:** We included 43 patients with vitiligo. The majority were female (n = 27, 62.8%). The mean age of the patients was 49.26 (\pm 16.15) years. The mean 25 (OH) D3 was 32.74 ng / mL (\pm 11.35), and deficiency levels were found in 11.6% (n = 5) and insufficiency in 32.6% (n = 14) of the participants. Ten patients (23.3%) had another autoimmune disease, the most frequent being hypothyroidism (n = 4). When the relationship between the variables was evaluated, the patients with hypovitaminosis D had more autoimmune diseases, were female, white and outdoor workers. However, these associations were not statistically significant. Our data corroborate with the literature that shows a higher prevalence of hypovitaminosis D in patients with vitiligo. We did not find association between hypovitaminosis D and polyautoimmunity reported by other investigators.

Keywords: Vitamin D. Vitiligo. Autoimmune diseases. Autoimmunity. Polyautoimmunity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Máculas acrômicas do vitiligo.....	16
Figura 2 – Vitiligo vulgar.....	17
Figura 3 – Porcentagem de pigmentação para o cálculo do VASI nos pacientes com vitiligo.....	19
Figura 4 – Fluxograma da inclusão e exclusão dos pacientes do estudo.	32
Figura 5 – Exame com lâmpada de Wood de manchas de vitiligo.	34
Figura 6 – Prevalência de poliautoimunidade em pacientes com vitiligo.....	40
Figura 7 – Distribuição dos níveis de 25(OH)D3 nos pacientes com vitiligo, classificada conforme Organização Mundial de Saúde.	41
Figura 8 – Níveis de 25(OH)D3 nos pacientes com vitiligo.	42
Figura 9 – Distribuição dos níveis de 25(OH)D3 nos pacientes com vitiligo, conforme a idade (gráfico de dispersão).	42
Figura 10 – Distribuição dos níveis de 25(OH)D3 nos pacientes com vitiligo, conforme a idade.....	43
Figura 11 – Valores medianos de 25(OH)D3 nos pacientes com e sem poliautoimunidade.	45
Figura 12 – Frequência das alterações autoimunes da tireoide em pacientes com vitiligo.	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos sobre prevalência de hipovitaminose D em pacientes com vitiligo.	30
Tabela 2 – Caracterização demográfica da amostra.....	38
Tabela 3 – Caracterização clínica dos pacientes com vitiligo na amostra.....	39
Tabela 4 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com vitiligo – análise descritiva das variáveis numéricas.....	40
Tabela 5 – Avaliação da relação entre hipovitaminose D e as variáveis em estudo.	44
Tabela 6 – Avaliação da relação entre hipovitaminose D e as variáveis numéricas.....	46
Tabela 7 – Avaliação da relação entre deficiência de vitamina D e as variáveis em estudo.....	47
Tabela 8 – Avaliação da relação entre deficiência de vitamina D e as variáveis numéricas.....	48
Tabela 9 – Avaliação da relação entre a p o liautoimunidade e as variáveis em estudo.	48
Tabela 10 – Avaliação da relação entre poliautoimunidade e as variáveis numéricas.....	50
Tabela 11 – Parâmetros laboratoriais tireoidianos dos pacientes com vitiligo.	51
Tabela 12 – Avaliação da relação entre a Tireoidopatia e as variáveis de perfil e de saúde.....	52
Tabela 13 – Avaliação da relação entre tireoidopatia e as variáveis numéricas.	53
Tabela 14 – Avaliação da relação entre a Autoimunidade e as variáveis estudadas.....	54
Tabela 15 – Avaliação da relação entre a autoimunidade e as variáveis numéricas.....	55

LISTA DE SIGLAS

AA	Alopecia areata
Anti-TG	Anticorpo antitireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpo antitireoperoxidase
AR	Artrite reumatoide
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CBP	Cirrose biliar primária
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DA	Doença autoimune
DAIT	Doença autoimune da tireoide
DG	Doença de Graves
ES	Esclerose sistêmica
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MG	Miastenia <i>gravis</i>
PB	Penfigoide bolhoso
PV	Pênfigo vulgar
SAM	Síndrome autoimune múltipla
SAPs	síndromes autoimunes poliglandulares
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science 15.0</i>
SS	Síndrome de Sjögren
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRAB	Anticorpo tireoide estimulante
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
VASI	<i>Vitiligo Area Score Index</i>
VIT	Vitiligo
25(OH)D3	25-hidroxivitamina D3

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Justificativa	14
1.2 Objetivos	14
1.2.1 Objetivo geral	14
1.2.2 Objetivos específicos	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Conceitos e classificações do vitiligo	16
2.2 Etiopatogênese do vitiligo.....	20
2.3 A Vitamina D	21
2.4 Vitamina D e Autoimunidade	22
2.5 Poliautoimunidade	24
2.6 Vitamina D e a Pele.....	26
2.7 A Vitamina D e o Vitiligo	27
3 METODOLOGIA	31
3.1 Desenho do estudo	31
3.2 População em estudo.....	31
3.3 Seleção da amostra	31
3.4 Critérios de inclusão e exclusão	31
3.5 Variáveis.....	32
3.6 Procedimento	34
3.7 Análise estatística	35
3.8 Aspectos éticos	35
4 RESULTADOS	37
4.1 Dados demográficos	37
4.2 Características do Vitiligo	38
4.3 Distribuição dos níveis de 25(OH)D3	41
4.4 Poliautoimunidade e tireoidopatia	48
5 DISCUSSÃO	56
6 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	68
ANEXO B - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE	71
ANEXO C - AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL	72
ANEXO D- INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	73

ANEXO E- APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

1 INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença cutânea adquirida que apresenta prevalência variável. Tem importante impacto psicossocial, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes acometidos (TARLÉ et al., 2014). A etiopatogenia do vitiligo ainda é incerta, mas, muito provavelmente, envolve autoimunidade (TARLÉ et al., 2014; NUNES, ESSER, 2011; REICHERT-FARIA et al., 2014). Frequentemente, ocorre concomitantemente a outras doenças autoimunes (DAs), como lúpus eritematoso sistêmico (LES), anemia perniciosa, artrite reumatoide (AR), diabetes *mellitus* tipo 1, alopecia areata (AA) e, principalmente, doenças da tireoide (TARLÉ et al., 2014; NUNES, ESSER, 2011; REICHERT-FARIA et al., 2014). A associação de DAs é chamada de poliautoimunidade (ANAYA, 2014).

A vitamina D é produzida na pele ou absorvida principalmente em decorrência da ingestão de peixes e outros alimentos e/ou suplementos e exerce diversas funções no organismo. O papel da vitamina D na imunomodulação tem sido cada vez mais estudado. A 25-hidroxivitamina D3 ou 25(OH)D3 é a forma circulante de vitamina D que melhor representa o seu estoque no organismo, sendo, portanto, a forma utilizada para mensuração de deficiências. Os níveis ideais de 25(OH)D3 são ainda controversos, mas costumam ser aceitos valores maiores que 30 ng/mL. A insuficiência é definida por níveis entre 21–29ng/mL, e a deficiência, por níveis menores que 20ng/mL (HOLICK, 2017; HOLICK et al., 2011).

Diversos autores têm associado a hipovitaminose D com a incidência e a gravidade de DAs, como LES e AR (ERSOY-EVANS, 2010; AGMON-LEVIN et al., 2013). Devido à associação da vitamina D com a autoimunidade, foram realizados alguns estudos que mostraram maior prevalência de hipovitaminose D também nos pacientes com vitiligo (XU, FU, WU, 2012; SALEH et al., 2013; LAJEVARDI et al., 2014). Além disso, Silverberg et al. (2010), em um estudo piloto, demonstraram que níveis de vitamina D menores que 15 ng/mL em pacientes com vitiligo estavam associados a maior prevalência de outras DAs.

Não há estudos sobre prevalência de hipovitaminose D nos pacientes brasileiros com vitiligo até o momento. Além disso, o papel da vitamina D nos pacientes com vitiligo ainda é pouco estudado, não se sabendo de fato se a dosagem de 25(OH) D3 deva ser feita de rotina. Existe a necessidade de um número maior de estudos que esclareçam quais pacientes se beneficiariam de uma maior pesquisa de autoimunidade, de modo a viabilizar um uso mais racional e acurado das requisições de laboratoriais complementares.

Dessa maneira, a mensuração dos níveis de 25(OH)D3 em pacientes com vitiligo poderia identificar aqueles com maior risco de associação com poliautoimunidade, levando a uma investigação mais elaborada nesses pacientes.

1.1 JUSTIFICATIVA

Cada vez mais, relacionam-se os níveis de vitamina D à autoimunidade, porém o conhecimento acerca dos níveis de vitamina D e sua relação com o vitiligo, uma doença com provável mecanismo autoimune, é limitado. Estudos sugerem que a avaliação desses níveis pode identificar indivíduos com risco maior para desenvolvimento de outras DAs, principalmente doenças da tireoide. (SILVERBERG et al., 2010; ALLAM, RIAD, 2013). Entretanto, ainda não existem estudos brasileiros sobre a vitamina D em pacientes com vitiligo. Faltam estudos que elucidem o papel da vitamina D no vitiligo, tanto na etiopatogênese, quanto no seguimento e no tratamento desse paciente, incluindo sua relação com a poliautoimunidade. Essas respostas são fundamentais para melhor orientar o acompanhamento e o tratamento dos pacientes com vitiligo e suas comorbidades, o que justifica a realização da presente pesquisa.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência de hipovitaminose D em pacientes com vitiligo atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a presença de outras DAs (poliautoimunidade) nesses pacientes, em especial as tireoidopatias.
- Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com vitiligo em acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do HUSM.
- Verificar a associação dos níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo com as variáveis demográficas e clínicas, como idade, fototipo de Fitzpatrick, extensão do vitiligo, história familiar de autoimunidade e fotoproteção adequada.
- Averiguar e demonstrar a associação dos níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo com as autoimunidades, poliautoimunidade (DAs concomitantes) e alterações autoimunes da tireoide.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONCEITOS E CLASSIFICAÇÕES DO VITILIGO

O vitiligo é uma doença cutânea adquirida, idiopática, que apresenta prevalência variável de 0,34% a 2,9% da população mundial, conforme a região estudada (TARLÉ et al., 2014; NUNES, ESSER, 2011; REICHERT-FARIA et al., 2014; SILVERBERG et al., 2010). É caracterizada por máculas hipo e acrómicas branco-nacaradas, de diferentes formas e tamanhos, na pele ou mucosas, com tendência a aumentar centrifugamente de tamanho, devido à destruição de melanócitos na região afetada (TARLÉ et al., 2014; NUNES, ESSER, 2011), como exemplificado na Figura 1. Pode afetar também os melanócitos presentes nos sistemas ocular e auditivo. Além disso, o vitiligo tem importante impacto psicossocial, uma vez que diminui, de maneira importante, a qualidade de vida dos pacientes acometidos (TARLÉ et al., 2014).

Figura 1 – Máculas acrómicas do vitiligo.



Fonte: Acervo da autora.

Essa dermatose afeta os dois sexos igualmente, porém alguns estudos indicam uma leve preponderância de casos no sexo feminino (TARLÉ et al.,

2014; NUNES, ESSER, 2011). Pode apresentar-se em qualquer idade, embora a média de idade de início da doença seja em torno da segunda até a terceira década de vida (TARLÉ et al., 2014; NUNES, ESSER, 2011).

O vitiligo costuma acometer inicial e principalmente a face, os membros e o tronco; os locais menos afetados são as mucosas (NUNES, ESSER, 2011). É classificado, conforme a distribuição e a extensão da superfície despigmentada, em localizado, generalizado e universal. A forma localizada é subdividida em: focal, em que lesões afetam uma área sem distribuição específica; segmentar, em que ocorrem lesões de vitiligo seguindo a distribuição de um dermatomo; e mucoso, no qual somente a mucosa é acometida. A forma generalizada, por sua vez, subdivide-se em: acrofacial, caracterizada pela presença de máculas na parte distal das extremidades e na face; vulgar, cujas lesões têm distribuição variável (Figura 2); e misto, quando ocorre a combinação de dois ou mais tipos. A forma universal corresponde à perda da pigmentação de 50% ou mais da pele e/ou das mucosas (NUNES, ESSER, 2011).

Figura 2 – Vitiligo vulgar.



Fonte: Acervo da autora.

Outra classificação mais recente, de Ezzeddine et al. (2012), classifica o vitiligo em: segmentar, que acomete um ou mais segmentos; não segmentar, que inclui os pacientes com vitiligo acrofacial, mucoso (quando acomete mais de um local), generalizado ou comum, universal, misto (segmentar e não segmentar) e formas raras (como folicular); e indeterminado, que inclui o focal e um sítio mucoso (REICHERT-FARIA et al., 2014).

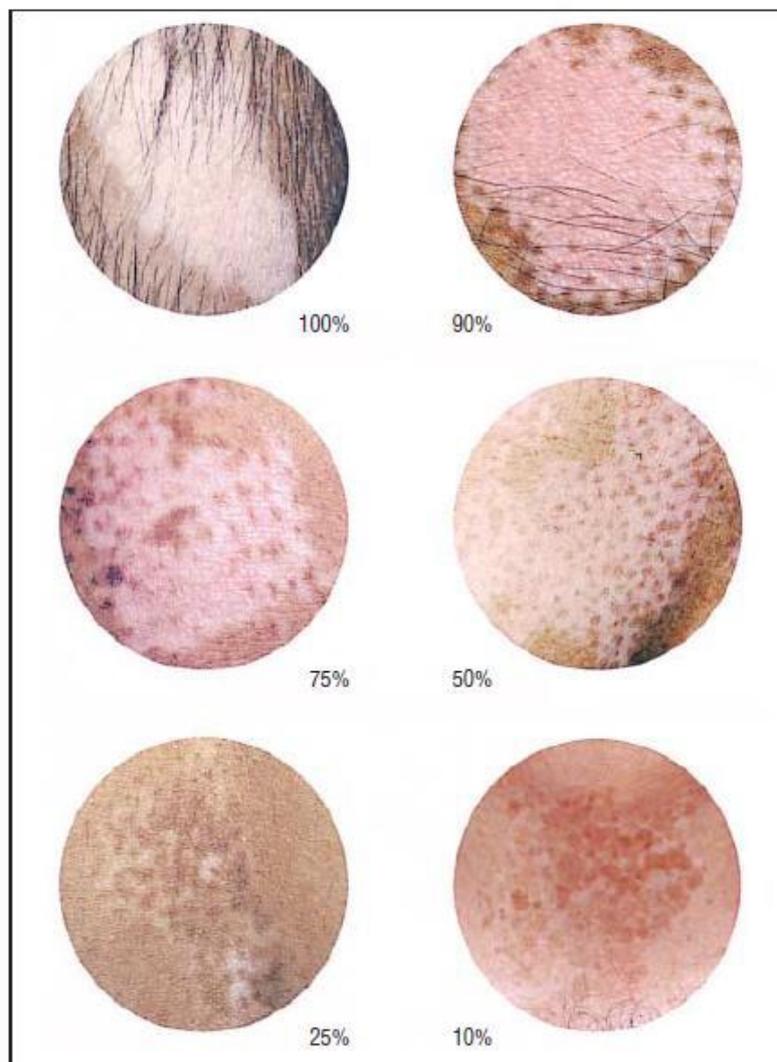
Existem alguns métodos quantitativos para classificar o vitiligo, porém nenhum apresenta acurácia superior aos demais. Alguns estudos demonstraram que o *Vitiligo Area Score Index* (VASI), a regra dos nove e a lâmpada de Wood são, provavelmente, as melhores técnicas para quantificação da extensão e progressão do vitiligo na prática e nos estudos clínicos (KAWAKAMI; HASHIMOTO, 2011).

O VASI é calculado por meio da soma de todas as áreas despigmentadas, multiplicada pela porcentagem de despigmentação de cada área do corpo (ALGHAMDI et al., 2012). A área é calculada mediante a medida de uma unidade de mão, que engloba a palma mais a superfície volar de todos os dedos, e corresponde a 1% da área corporal total. O corpo é dividido em cinco regiões: mãos, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores e pés. A região axilar é incluída nas extremidades superiores, e as nádegas e a região inguinal, nas extremidades inferiores.

A despigmentação de cada área é expressa por porcentagens, conforme ilustra a Figura 3:

- 100%: não há pigmento presente;
- 90%: manchas de pigmento estão presentes;
- 75%: a área hipocrômica excede a área pigmentada;
- 50%: áreas iguais de pigmentação e despigmentação;
- 25%: a área pigmentada excede a área hipocrômica;
- 10%: apenas algumas manchas de hipocromia estão presentes.

Figura 3 – Porcentagem de pigmentação para o cálculo do VASI nos pacientes com vitiligo.



Fonte: (HAMZAVI, 2004).

O escore engloba valores de 0 a 100. Quanto mais próximo de 100, mais extensa a doença. A equação para o cálculo é a seguinte:

$$\text{VASI} = \sum (\text{Todas as partes do corpo}) : [\text{Unidades de mão (\%)}] \times [\text{Despigmentação}]$$

2.2 ETIOPATOGENESE DO VITILIGO

O vitiligo é uma dermatose complexa, multifatorial e poligênica, apresentando genes associados à susceptibilidade à doença, como DDR1, VBP1 e NLRP1 (TARLÉ et al., 2014). Fatores ambientais também estão envolvidos, mas precisam ser melhor estudados. Deficiências nutricionais, estresse emocional, trauma, drogas, infecções, exposição ao sol e a produtos químicos, sepsis e toxinas são alguns fatores já bem pesquisados (TARLÉ et al., 2014; NUNES, ESSER, 2011).

A etiopatogenia dessa doença ainda é incerta, tendo sido propostas muitas teorias, entre elas, a bioquímica, a neural, a de defeito de adesão epidérmica e a autoimune, a qual é a mais estudada e aceita (TARLÉ et al., 2014; NUNES, ESSER, 2011; REICHERT-FARIA et al., 2014). Esta postula que a destruição dos melanócitos é secundária à presença de autoanticorpos contra melanócitos, os quais estão relacionados à extensão e à atividade da doença (NUNES, ESSER, 2011). Corrobora essa teoria a maior associação de outras doenças autoimunes (DAs) nesses pacientes e em seus familiares, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), anemia perniciosa, psoríase, artrite reumatoide (AR), doença de Addison, diabetes *mellitus*, alopecia areata (AA) e, principalmente, DAs da tireoide (TARLÉ et al., 2014; NUNES, ESSER, 2011; REICHERT-FARIA et al., 2014). Também suporta essa teoria a resposta favorável do vitiligo a tratamentos imunossupressores, como fototerapia e corticosteroides (TARLÉ et al., 2014).

Em uma revisão sistemática recente de doenças da tireoide em pacientes com vitiligo, a prevalência das mesmas foi de 15,1%, e autoanticorpos específicos de tireoide estavam presentes em 20,8% dos pacientes acometidos (VRIJMAN et al., 2012). Em um estudo brasileiro, as DAs da tireoide foram encontradas em 22,4% dos pacientes com vitiligo, e outras DAs foram identificadas em 5,9% dos casos (NUNES, ESSER, 2011).

Tireoidite de Hashimoto e doença de Graves (DG) são as DAs da tireoide associadas ao vitiligo. Os principais autoanticorpos encontrados nessas afecções são o anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO), o anticorpo antitireoglobulina (anti-TG) e o anticorpo tireoide estimulante (TRAB). Devido à

sua sensibilidade, são úteis para o diagnóstico e o acompanhamento das tireoidopatias. Os anti-TPOs são os que mais se relacionam com a disfunção clínica da tireoide (NUNES, ESSER, 2011).

O vitiligo, quando em associação com as tireoidopatias, frequentemente precede o quadro de disfunção da glândula tireoide (NUNES, ESSER, 2011). Logo, é importante rastrear pacientes com vitiligo com função tireoidiana e anticorpos antitireoide, a fim de diagnosticar precocemente afecções do funcionamento desse órgão (NUNES, ESSER, 2011; TAIEB et al., 2013).

2.3 A VITAMINA D

A vitamina D é sintetizada na pele por meio de reação não enzimática influenciada pela luz solar ou absorvida principalmente em decorrência da ingestão de peixes e outros alimentos e/ou suplementos, como os derivados do leite, nos quais normalmente é adicionada vitamina D. No fígado, esta vitamina é metabolizada, mediante hidroxilação, em 25-hidroxivitamina D3 ou 25(OH)D3, que é a forma circulante de vitamina D que melhor representa o seu estoque no organismo, sendo, portanto, a forma utilizada para mensuração de deficiências. Essa forma é o substrato para a formação do 1,25-dihidroxivitamina D, que ocorre sob a influência do cálcio sérico e do paratormônio no rim e que é a forma ativa dessa vitamina (PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

Os níveis ideais de 25(OH)D3 não estão bem estabelecidos, mas valores iguais ou acima de 30 ng/mL são considerados normais. A insuficiência é definida por níveis entre 21–29ng/mL, e deficiência, por níveis menores que 20ng/ML (HOLICK, 2017; HOLICK et al., 2011).

A deficiência de vitamina D pode ser resultado da menor ingestão ou absorção da própria vitamina, da menor exposição solar, do aumento do catabolismo hepático ou da diminuição da síntese (hidroxilação) no fígado e rins. São fatores de risco: pele escura, pouca exposição solar, obesidade e idade avançada, entre outros (PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

Em relação ao uso de protetores solares, embora a evidência baseada em estudos controlados em laboratórios sugira que o filtro solar suprime a síntese de vitamina D, estudos em escala maior, nos quais os indivíduos foram solicitados a aplicar protetores solares como normalmente fariam, não

demonstram esses achados. Tecnicamente, os filtros solares não impedem completamente a absorção cutânea dos raios ultravioletas, mas permitem que uma fração calculada de fótons penetre na pele. Isso está de acordo com diversos estudos que suportam a conclusão de que o uso normal de protetores solares não diminui os níveis séricos de 25 (OH) D3. Porém, pacientes com distúrbios fotossensibilizantes, que praticam fotoproteção rigorosa, tendem a manter níveis mais baixos de 25 (OH) D3. Normalmente, esses pacientes evitam o sol, o que pode restringir a síntese cutânea da vitamina D. (KANNAN; LIM, 2014).

Outro estudo evidenciou que apesar de o uso de protetor solar diminuir a produção cutânea de vitamina D significativamente após uma única exposição de radiação ultravioleta B – *narrow band*, e independentemente da área de superfície corporal, os níveis circulantes de 25 (OH) D3 foram minimamente afetados. Isso poderia ser explicado por uma mudança para outra fonte endógena de precursores da vitamina. O uso de protetor solar a curto prazo provavelmente não afeta os níveis circulantes de vitamina D e, portanto, não aumenta o risco de osteoporose e outras doenças associadas com hipovitaminose. (LIBON, 2017).

A vitamina D está envolvida no metabolismo do cálcio e suas interações com ossos e rins, além de atuar na regulação do magnésio, na liberação de insulina pelo pâncreas, na secreção de prolactina pela hipófise e na manutenção da musculatura esquelética também (PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

Ademais, tem importante efeito nas células apresentadoras de antígenos, linfócitos B e T e monócitos, tanto do sistema imune inato quanto no adaptativo. Estudos evidenciaram que as células do sistema imunológico expressam enzimas metabolizadoras da vitamina D, proporcionando um mecanismo de conversão local para a sua forma ativa, que é o calcitriol. A pesquisa indica que esse processo parece ser essencial para a função imunitária normal e, portanto, um nível insuficiente ou deficiente de vitamina D pode levar à desregulação das respostas imunes (PRIETL et al., 2013).

2.4 VITAMINA D E AUTOIMUNIDADE

A hipovitaminose D já foi implicada em diversos estudos como fator ambiental que pode desencadear ou exacerbar a autoimunidade (KRIEGEL et al., 2011). Muitos estudos associam baixos níveis de 25(OH)D3 com a incidência e gravidade de algumas DAs, como doenças intestinais inflamatórias, esclerose múltipla, LES, diabetes *mellitus* tipo 1, AR, entre outras (ERSOY-EVANS, 2010; AGMON-LEVIN et al., 2013). Apesar dessa associação, as causas da hipovitaminose D nas DAs ainda não foram esclarecidas, podendo envolver dieta, exposição ambiental, diminuição da síntese ou hipercatabolismo (ERSOY-EVANS, 2010).

Estudos observacionais ou de intervenção avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D como terapia para várias DAs com uma variedade de abordagens e resultados. Alguns desses foram promissores, como o estudo em que foram usadas altas doses de vitamina D para a prevenção de DAs e outro que usou derivado da vitamina D para o controle da atividade da artrite reumatoide (ERSOY-EVANS, 2010; AGMON-LEVIN et al., 2013; KRIEGEL et al., 2011). Um maior número de ensaios clínicos randomizados tem sido sugerido para avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D e os protocolos de uso, no entanto, os benefícios dessa suplementação de vitamina D em vários desfechos vem sendo reportados (AGMON-LEVIN et al., 2013).

Em relação às doenças de tireoide, a deficiência de vitamina D poderia aumentar o risco de desenvolvimento de tireoidite de Hashimoto (MUSCOGIURI, 2014) e DG (VONDRA, 2015), mas são necessários mais dados para elucidar o papel etiopatológico. A possibilidade de a suplementação com altas doses de vitamina D ou análogos possuir efeito preventivo ou terapêutico ainda é um objeto de estudos (MUSCOGIURI et al., 2015).

Os estudos sobre a ocorrência de hipovitaminose D comprovam a associação de deficiência de vitamina D com maior incidência de tireoidite de Hashimoto (BIZZARO; SHOENFELD, 2015). Outros autores encontraram uma correlação entre níveis muito baixos de vitamina D com a frequência de hipofunção tireoidiana (KIVITY, 2011; TAMER, 2011; BOZKURT, 2013). Os níveis de 25(OH)D3 parecem ser um fator independente que influencia a presença de positividade de anti-TPO (SHIN et al., 2014).

Em estudo de Vondra, Stárka e Hampl (2015), o valor inicial médio de 25(OH)D3 em pacientes com início recente de tireoidite autoimune foi

encontrado na faixa de déficit grave: 11,4 (4,4-20,2 ng/ml), enquanto que em 84% dos pacientes os níveis foram inferiores a 10 ng/ml. Nesse subgrupo, a hipofunção da tireoide foi encontrada em 60% dos pacientes ao diagnóstico, enquanto que, em pacientes com valores normais a hipofunção ocorreu em apenas 20% dos casos.

Do ponto de vista fisiopatológico, tireoidite autoimune crônica e suas formas são doenças autoimunes órgão-específicas. O desenvolvimento do processo autoimune inclui a expressão aberrante geneticamente dependente de *human leukocyte antigen* (HLA) DR e outros antígenos na superfície dos tireócitos, tornando as células propensas a um ataque autoimune. O efeito imunomodulador único de 1,25-(OH)2D3 consiste em influenciar não apenas a função dos linfócitos T, mas também as células apresentadoras de antígenos (VONDRA; STÁRKA; HAMPL, 2015). O papel da vitamina D na patogênese da Th seria na redução de linfócitos anti-inflamatórios Th e a elevação de células inflamatórias Th1 (NALBANT et al., 2017).

Em relação à DG, os estudos apontam para maior prevalência de deficiência de 25(OH)D3 também nessa forma de autoimunidade tireoidiana. Níveis reduzidos mais pronunciados de 25(OH)D3 foram encontrados principalmente no início do estabelecimento de diagnóstico de DG (YASUDA, 2012). Déficit maior se associou com remissão tardia da doença no estudo de Yasuda (2013). No acompanhamento de longo prazo, notou-se que a fase ativa do desenvolvimento da doença foi significativamente associada a menores valores de 25(OH)D3 em comparação com pacientes em remissão completa (YASUDA, 2013). Um maior risco de desenvolvimento da DG foi também associado a vários polimorfismos no gene que codifica a proteína de ligação à vitamina D e para o receptor específico da forma de vitamina D - 1,25-(OH) 2D3 nas respectivas células-alvo (VONDRA; STÁRKA; HAMPL, 2015).

2.5 POLIAUTOIMUNIDADE

As DAs são condições crônicas e heterogêneas que afetam órgãos-alvo específicos ou múltiplos sistemas orgânicos. A natureza crônica dessas doenças impõe um fardo significativo à utilização de serviços de saúde por parte de pacientes portadores de doenças autoimunes, aos custos econômicos diretos e

indiretos, tanto para o paciente quanto para a sociedade, e à qualidade de vida dos pacientes. DAs são observadas em indivíduos geneticamente suscetíveis em quem sua expressão clínica é modificada por ambientes permissivos e protetores ao longo do tempo. Essas são características complexas e poligênicas. (ANAYA, 2014).

As DAs são frequentemente diagnosticadas de acordo com a classificação em critérios. No entanto, elas compartilham subfenótipos semelhantes, incluindo sinais e sintomas, autoanticorpos inespecíficos e outras alterações imunológicas; são propensas a problemas taxonômicos. (ANAYA, 2014).

A poliautoimunidade é definida como a presença de mais de uma DA em um único paciente. Quando três ou mais DAs coexistem, essa condição é chamada síndrome autoimune múltipla (SAM), que representa o melhor exemplo de poliautoimunidade (ANAYA, 2014). A poliautoimunidade foi observada em 34,4% de 1.083 pacientes pertencentes a quatro coortes de DA, sendo a doença autoimune da tireoide (DAIT) e a síndrome de Sjögren (SS) as mais frequentes. Fatores associados à poliautoimunidade são ser do sexo feminino e apresentar histórico familiar de autoimunidade (ROJAS-VILLARRAGA, 2012). A poliautoimunidade foi relatada na maioria das DAs, incluindo LES (41%) (ROJAS-VILLARRAGA, 2010), esclerose sistêmica (ES) (26%) (ELHAI, 2013), cirrose biliar primária (CBP) (32%) (GERSHWIN, 2005), vitiligo (VIT) (27%) (AMERIO, 2010), miastenia gravis (MG) (13%) (MAO, 2011), DAIT (14%) (BOELAERT, 2010), etc. Sardu et al. (2012) relataram uma prevalência de 5% de DAs em Sardenha. Entre as pessoas com DA, 95,6% foram afetadas por uma DA, enquanto o restante, 4,4%, foram afetados por duas DAs (SARDU et al., 2012).

A principal diferença entre a poliautoimunidade e a sobreposição de síndromes reside no fato de que o primeiro é a presença de duas ou mais condições clínicas evidentes (isto é, condições autoimunes bem definidas preenchendo os critérios de classificação validados), enquanto a segunda é a presença parcial de sinais e sintomas de diversas DAs. A maioria dos casos de síndromes sobrepostas foram descritos em estudos transversais e são, em geral, de etiologia reumatológica, como a doença mista do tecido conjuntivo.

Outros exemplos de poliautoimunidade são as SAMs tipo 1,2 e 3, compostas por 3 ou mais DAs, e as síndromes autoimunes poliglandulares (SAPs). Elas representam o efeito de um único genótipo em diversos fenótipos autoimunes.

O estudo de Bellastella et al. (2015) evidenciou que pacientes com SAP apresentam redução de níveis circulantes de vitamina D, cuja média foi $25,9 \pm 8,28$ ng/ml, mas o *status* de vitamina D não foi diferente entre pacientes com doença autoimune única ou múltipla. Esses resultados sugerem que o tipo de DA, e não a associação de várias doenças autoimunes, como acontece na SAP, pode influenciar negativamente o *status* de vitamina D dos pacientes afetados (BELLASTELLA et al., 2015).

2.6 VITAMINA D E A PELE

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inibe, de forma parácrina na pele, a proliferação de queratinócitos e fibroblastos e estimula a diferenciação dos queratinócitos (BIKLE; PILLAI, 1993). Há evidência inequívoca da vitamina D como moduladora da função das células dendríticas e na regulação da proliferação de queratinócitos e células T (GISONDI et al., 2012). Além disso, a vitamina D aumenta a melanogênese e o conteúdo de tirosinase de melanócitos humanos cultivados pelo seu efeito antiapoptótico. No entanto, alguns efeitos inibidores do crescimento dos melanócitos também foram relatados. (ALGHAMDI; KUMAR; MOUSSA, 2013)

Recentemente, estudo de Gisondi et al. (2012) mostrou que a hipovitaminose D é comum em pacientes com psoríase, em especial no inverno. Causas para essa associação são ainda desconhecidas. A deficiência de vitamina D também foi reportada em outras dermatoses inflamatórias, como dermatite atópica e urticária crônica, tendo sido proposto inclusive um papel dessa deficiência no desenvolvimento dessas condições (GISONDI et al., 2012).

Ainda, o estudo de Cerman et al. (2014), evidenciou que a deficiência de vitamina D está presente em pacientes com AA, DA dos folículos pilosos, e se correlaciona inversamente à severidade da doença.

O estudo de Marzano et al. (2012) mostrou que hipovitaminose D grave também tem sido ligada a doenças autoimunes bolhosas de pele, como pênfigo

vulgar (PV) e penfigoide bolhoso (PB). Nos pacientes com PV e PB, os níveis de 25(OH)D3 foram menores e a prevalência de hipovitaminose D grave foi maior (62% e 73%, respectivamente) do que nos controles (MARZANO et al., 2012).

O calcipotriol, tem se mostrado efetivo como tratamento tópico de doenças autoimunes, como psoríase e vitiligo (SILVERBERG et al., 2010; PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

2.7 A VITAMINA D E O VITILIGO

Alguns estudos transversais ou de caso-controle foram publicados com diferentes populações, principalmente asiática, mostrando a prevalência de hipovitaminose D em pacientes com vitiligo, como é possível verificar na Tabela 1. Porém, faltam estudos em populações ocidentais, especialmente, nas americanas e brasileira.

Cerman et al. (2014) avaliou em estudo transversal de 86 pacientes com AA, 44 pacientes com vitiligo e 58 controles saudáveis. Os níveis séricos de 25(OH)D3 em pacientes com AA foram significativamente menores que naqueles com vitiligo e controles saudáveis ($P = 0,001$ e $P < 0,001$, respectivamente). A prevalência de deficiência de vitamina D foi significativamente maior em pacientes com AA (91%) em comparação com pacientes com vitiligo (71%) e controles saudáveis (33%) ($P = 0,003$ e $P < 0,001$, respectivamente).

Um estudo em pacientes indianos avaliou 30 pacientes com vitiligo, dos quais 24 (80%) tinham deficiência e 6 (20%) tinham níveis basais insuficientes de 25(OH)D3. Quando comparados aos controles, os níveis de 25(OH)D3 foram significativamente menores nos pacientes com vitiligo (SEHRAWAT, 2014).

Saleh et al. (2013a) realizou um estudo de caso-controle com 40 pacientes em cada grupo. 39 pacientes (97,5%) versus 5 controles (12,5%) apresentaram níveis de 25(OH)D3 deficientes. Os níveis séricos de 25(OH)D3 foram significativamente menores nos pacientes com vitiligo em comparação aos controles ($P < 0,001$). Foi feita a comparação entre pacientes com vitiligo com DAs e paciente sem DAs. Essa análise mostrou que pacientes com vitiligo e DAs têm níveis séricos de 25(OH)D3 mais baixos do que pacientes com vitiligo sem, porém não houve diferença estatística significativa (SALEH et al., 2013a).

Um estudo chinês foi realizado com base hospitalar de 749 pacientes com vitiligo e 763 controles e evidenciou, em pacientes com vitiligo, níveis mais baixos de 25(OH)D3. Os autores também demonstraram variações genéticas dentro do gene receptor de vitamina D (VDR), que poderia levar à disfunção significativa do receptor e afetar ainda mais a formação de biologicamente ativa vitamina D (LI et al., 2012). Xu, Fu, Wu (2012) também avaliaram pacientes chineses e envolveram um grande número de indivíduos em meses em que a vitamina D é mais alta e também mais baixa, e demonstrou que não houve diferença nos níveis de vitamina D entre os pacientes com vitiligo e controles ao longo do ano.

Outro estudo clínico transversal de 2014, realizado em 25 pacientes com vitiligo vulgar e em 41 controles, mostrou que os níveis médios de vitamina D no pacientes e no grupo controle foram $15,2 \pm 5,2$ ng/dL e $14,4 \pm 6,2$ ng/dL, respectivamente ($P > 0,05$). Os dados mostraram que 48% dos pacientes tinham níveis insuficientes (< 30 ng / mL) e 52% tinham níveis muito baixos (< 15 ng / mL) de vitamina D (USTUN et al., 2014).

Também uma amostra de pacientes sauditas foi analisada em 2015. Um total de 150 pacientes com vitiligo, 90 (60%) do sexo masculino, e 150 indivíduos controles livres de vitiligo pareados por idade e sexo tiveram dosados os níveis de 25(OH)D3. Não houve diferença significativa na mediana dos níveis séricos de vitamina D entre os casos e os controles ($P = 0,25$) (KHURRUM; ALGHAMDI, 2015).

Esses resultados contraditórios levaram à realização de uma revisão sistemática e metanálise por Upala e Sanguankeo em 2016. O principal achado é que há fortes evidências de que o vitiligo é significativamente associado com menor concentração sérica de vitamina D. Foram encontrados níveis de 25(OH)D3 significativamente menores em pacientes com vitiligo em comparação com controles saudáveis (UPALA; SANGUANKEO, 2016).

Além disso, diversos estudos têm mostrado que análogos da vitamina D, sozinhos ou associados a outros tratamentos, têm sido eficazes para aumentar as taxas de repigmentação cutânea. Isso se deve provavelmente ao seu papel na estimulação da produção de melanina por meio da ativação de melanócitos e queratinócitos (PREMAOR; FURLANETTO, 2006). O efeito terapêutico da vitamina D pode ser mediada por um processo que protege os melanócitos da

necrose ou apoptose, protegendo o DNA do estresse oxidativo, que, por sua vez, impede a perda de pigmento na pele (BROZYNA et al., 2011).

Devido a essa resposta à vitamina D tópica no vitiligo e à associação da vitamina D com autoimunidade, Silverberg et al. (2010) avaliaram, em um estudo piloto, os níveis de vitamina D nos pacientes com vitiligo. Como resultado, evidenciou-se a associação de hipovitaminose D, quando em níveis menores que 15ng/mL, com risco maior de desenvolver outras doenças autoimunes - como tireoidopatias, em pacientes com vitiligo. Logo, a monitorização dos níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo pode identificar aqueles com risco maiores de outras afecções autoimunes e indicar investigações mais extensas em relação à autoimunidade (SILVERBERG et al., 2010; ALLAM, RIAD, 2013).

Sendo assim, estudos adicionais nesse campo são importantes, uma vez que esse grupo específico de pacientes poderia ser beneficiado com a suplementação de vitamina D. Além disso, é necessário que se oriente quais pacientes se beneficiariam de uma maior investigação de autoimunidade e se a dosagem de 25(OH) D3 poderia ser um exame de rastreamento para essas comorbidades. Desse modo, poderia haver um uso mais racional e acurado das requisições de laboratoriais complementares, otimizando a sua eficiência e diminuindo custos em saúde pública.

Tabela 1 – Características dos estudos sobre prevalência de hipovitaminose D em pacientes com vitiligo.

* Estudo	Desenho do estudo	Local	Tamanho da amostra		Hipovitaminose D (%)		25(OH)D3 (ng/ml)		Valor de p
			Vitiligo	Controle	Vitiligo	Controle	Vitiligo	Controle	
Sehrawat et al.	Transversal	Índia	30	30	Deficiência: 80% Insuficiência: 20%	Deficiência:10% Insuficiência:90%	19,8±10,47	31,51±5,62	<0,001
Saleh et al.	Caso-controle	Egito	40	40	Deficiência: 97,5% Insuficiência:0% Normal:2,5%	Deficiência:12,5% Insuficiência:5% Normal:82,5%	12±4,1	48,6±23,3	ND
Li et al.	Transversal	China	749	763	Deficiência:71,4% Não-deficiência:28,6%	Deficiência:50% Não-deficiência:50%	ND	ND	ND
Xu et al.	Caso-controle	China	171*	50 *	Deficiência:33,1% Insuficiência:66,9%	Deficiência:28% Insuficiência:72%	12±3,8	12,2±3,4	ND
			30**	20 **	Deficiência:10% Insuficiência:90%	Deficiência:10% Insuficiência:90%	18±5,8	19,2±3,4	ND
Cerman et al.	Transversal	Turquia	44	58	Deficiência:70,4% Não-deficiência:29,6%	Deficiência:32,8% Não-deficiência:67,2%	16,15±7,93	23,57±9,03	<0,001
Ustun et al.	Transversal	Turquia	25	41	Deficiência:80% Não-deficiência:20%	Deficiência:82,9% Não-deficiência:17,1%	15,2±5,2	14,4±6,2	>0.05
Khurram et al.	Caso-controle	Arábia Saudita	150	150	Deficiência:91,3% Suficiência:8,7%	Deficiência:90,7% Suficiência:9,3%	10,2(10)	9 (8,76)	0,25

Coleta realizada de Março a Maio ** Coleta de Setembro a Outubro

Dados de 25(OH)D3 apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil)

ND: não disponível

Adaptado de Upala e Sanguaneko (2016).

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional transversal.

3.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

Pacientes com diagnóstico de vitiligo atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), hospital terciário referência nessa especialidade, que se localiza na região central do Estado do Rio Grande do Sul e abrange 32 municípios.

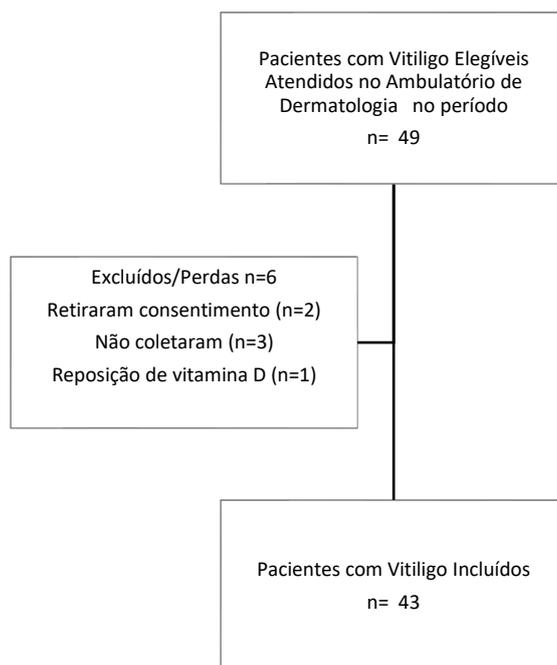
3.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de vitiligo atendidos no Ambulatório de Dermatologia do HUSM no período entre 26 de dezembro de 2016 a 31 de maio de 2017, consecutivos.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com vitiligo atendidos no Ambulatório de Dermatologia do HUSM, no período estipulado, que aceitaram participar desse estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos os pacientes em uso de suplementação oral de vitamina D. Houve perda de cinco pacientes por retirada de consentimento e não coleta, vide fluxograma apresentado na (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma da inclusão e exclusão dos pacientes do estudo.



Fonte: Elaborada pela autora (2018).

3.5 VARIÁVEIS

- Dependentes:
 - a) Dosagem da 25(OH)D – variável numérica;
 - b) Níveis de 25(OH)D – variável categórica, cuja escala foi: Suficiente (>30ng/mL), Insuficiente (20-30ng/mL) e Deficiente (<20ng/mL).

Para fins de análise, criou-se a variável “Deficiência de 25(OH)D” – variável categórica dicotômica (deficiente se < 20ng/mL e normal se \geq 20).

A dosagem de 25(OH)D de todos os pacientes foi realizada no período de verão e outono, quando a exposição solar é máxima, para reduzir viés de aferição.

- Independentes:
 - a) Idade: variável numérica, medida em anos completos;
 - b) Sexo: variável categórica dicotômica (escala: feminino ou masculino);
 - c) Raça: variável categórica (escala: branca, parda ou negra);
 - d) Exposição solar laboral: variável categórica dicotômica (escala: sim ou não);

- e) Fototipo de Fitzpatrick: variável categórica (escala: I, II, III, IV, V, VI);
- f) Subtipo do vitiligo: variável categórica (escala: focal, segmentar, mucoso, acrofacial, vulgar, misto e universal);
- g) Tipo do vitiligo: para fins de análise, os indivíduos do estudo foram agrupados conforme a classificação segmentar (subtipo focal, segmentar e mucoso) e não segmentar (subtipos acrofacial, vulgar, misto e universal).
- h) Tratamento do vitiligo: variável categórica (escala: tópico, sistêmico, ambos ou nenhum);
- i) História familiar de vitiligo: variável categórica dicotômica (sim ou não);
- j) História familiar de autoimunidades: variável categórica dicotômica (sim ou não);
- k) Uso de protetor solar: variável categórica (escala: sim, irregular ou não);
- l) Ingestão de laticínios: variável numérica (escala 0, 1, 2 ou 3 porções ao dia), cujo número é referido pelo paciente baseado no seu consumo no dia anterior à consulta;
- m) Tempo de diagnóstico do vitiligo: variável numérica, medida em meses, da data de diagnóstico do vitiligo;
- n) Tempo de doença: variável numérica, medida em meses, do tempo desde o início das lesões de vitiligo;
- o) Naturalidade: variável categórica (escala: nome da cidade)
- p) Extensão do vitiligo: variável numérica, medida em porcentagem da superfície corporal afetada, em que um palmo corresponde a 1%;
- q) VASI: variável numérica contínua (escala: 0-100).
- r) Poliautoimunidade: variável categórica dicotômica (escala sim ou não). Foi considerada presente se paciente referisse o diagnóstico de doença autoimune associada, se constasse em seu prontuário ou se tivesse alteração nos exames solicitados (TSH e T4I);
- s) Tireoidopatia: variável categórica dicotômica (sim ou não). Engloba pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo e alteração autoimune da tireoide, em que há alteração dos autoanticorpos tireoidianos;

t) Autoimunidade: variável categórica dicotômica (sim ou não). Inclui como sim os pacientes que têm outras doenças autoimunes (DAs) ou que apresentam apenas autoanticorpos positivos, incluindo FAN, qualquer padrão se título > 1:40.

3.6 PROCEDIMENTO

Foram aplicados questionários, conforme Protocolo de Pesquisa (ANEXO D), que incluíam perguntas sobre dados epidemiológicos e evolução do vitiligo, além de questionamentos sobre outras DAs, medicações em uso, uso de protetor solar e história familiar de DAs. Os pacientes foram submetidos a um exame clínico por médica treinada – a pesquisadora.

O vitiligo foi avaliado segundo sua extensão, localização e pigmentação das lesões de vitiligo nos pacientes, sendo calculado o VASI. Quando necessário, procedeu-se exame com lâmpada de Wood para melhor definir as lesões e confirmar o diagnóstico de vitiligo (Figura 5). Foram fotografadas as lesões de pele dos pacientes, sob condições padronizadas para iluminação, posição, tempo de exposição e distância focal, usando uma câmera Nikon® D5300 com uma lente macro de 55mm. Foram revisados também os exames laboratoriais de rotina de seguimento de vitiligo (dosagem de TSH, T4 livre, anti-TPO, glicemia de jejum, hemograma e FAN). Foi realizada a coleta de sangue para a dosagem de 25(OH)vitamina D3, no laboratório do HUSM, por meio do método de imunensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA), teste Elecsys® Vitamin D total (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Figura 5 – Exame com lâmpada de Wood de manchas de vitiligo.



Fonte: Acervo da autora.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis do estudo foram analisadas pelo programa eletrônico *Statistical Package for Social Science* 15.0 (SPSS) a partir da construção de um banco de dados, realizada no software Excel®, versão 2007. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%. Foi avaliada a normalidade das variáveis quantitativas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência absoluta e percentual, e as quantitativas, com suas médias e desvio-padrão, mediana, máxima e mínima.

Para análise das associações, aplicou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas; teste t de Student para as quantitativas normais e o teste de Mann-Whitney para as quantitativas assimétricas.

A amostra do estudo foi composta de 43 pacientes, calculada por meio do programa Epi Info™ 7, com base em estudo anterior, que encontrou associações com significância entre hipovitaminose D e outras doenças autoimunes, com $OR=10$ (SILVERBERG et al., 2010). O cálculo considerou nível de significância de 95% e margem de erro de 5%, resultando em um n calculado de 42 indivíduos, mais 10% para eventuais perdas, ou seja, 46 indivíduos.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi realizado de acordo com Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde, 2012). Foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), pelo Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 58952616.8.0000.5346. Todos os pacientes foram informados quanto às características da pesquisa e assinaram o TCLE (ANEXO A).

Os riscos dessa pesquisa foram: desconforto emocional ao responder perguntas ou no momento das fotografias e desconforto físico mínimo no momento da coleta do exame de sangue para medida da vitamina D. A

privacidade dos pacientes foi preservada, mantendo-se o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos.

O acesso ao prontuário foi realizado para preenchimento de variáveis complementares. O Termo de Confidencialidade (ANEXO B) e o Termo de Responsabilidade Institucional (ANEXO C) garantiram o acesso ético e restrito às informações do paciente, bem como a divulgação a ética e restrita dos dados.

O material produzido durante a coleta de dados ficou sob responsabilidade das pesquisadoras responsáveis por este projeto, Prof^a Dr^a. Maristela de Oliveira Beck e Taciana Cappelletti, e foi armazenado na sala 5, Ala B, Ambulatório de Dermatologia, do Hospital Universitário de Dermatologia, Cidade Universitária, Santa Maria, RS. As fotografias foram armazenadas no HD externo (Seagate) e somente podem ser acessadas pela equipe de pesquisadores. Todos os dados relacionados exclusivamente à pesquisa serão destruídos após cinco anos.

4 RESULTADOS

Foram incluídos 43 pacientes com vitiligo. A média de idade dos pacientes foi 49,26 ($\pm 16,15$) anos, variando de 18 (mínimo) a 87 anos (máximo). Entre as mulheres, a média de idade foi de 45,15 ($\pm 16,4$) anos e, entre os homens, de 56,19 ($\pm 12,52$) anos, existindo diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,028$).

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

As características demográficas dos 43 indivíduos são listadas na Tabela 2. Os pacientes avaliados eram, em sua maioria, do sexo feminino, da raça branca, fototipo III, procedentes de Santa Maria ($n=15$; 34,9%). Quanto à ocupação, a maioria referiu ser do lar/doméstica ($n=14$; 32,6%), seguido de agricultores ($n=8$; 18,6%), com exposição solar laboral. Menos da metade dos pacientes usam protetor solar.

Tabela 2 – Caracterização demográfica da amostra.

Dados demográficos	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa
Faixas etárias		
18-40 anos	13	30,2%
41-60 anos	18	41,9%
>60 anos	12	27,9%
Sexo		
Feminino	27	62,8%
Masculino	16	37,2%
Raça		
Branca	31	72,1%
Parda	4	9,3%
Negra	8	18,6%
Fototipo de Fitzpatrick		
I	0	0%
II	6	14,0%
III	25	58,1%
IV	4	9,3%
V	7	16,3%
VI	1	2,3%
Exposição solar laboral		
Sim	27	62,8%
Não	16	37,2%
Uso de protetor solar		
Sim	21	48,8%
Não	14	32,6%
Irregular	8	18,6%
Laticínios ingeridos ao dia		
11	11	25,6%
0	17	39,5%
1 porção	11	25,6%
2 porções	3	7,0%
3 porções		

Legenda: n – tamanho da amostra

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

4.2 CARACTERÍSTICAS DO VITILIGO

Os pacientes apresentam predominantemente doença generalizada do subtipo vulgar (n=30, 69,8%). A maioria tinha lesões difusas localizadas na face, tronco e membros (n=15, 34,9%) e estava em tratamento com tópicos. Apenas uma paciente estava com o vitiligo em progressão, com surgimento de novas lesões; nos demais, as manchas estavam estáveis.

Nenhum paciente tinha vitiligo de início recente (menor que 3 meses). O tempo de doença desde o diagnóstico de vitiligo foi de 64,26 meses \pm 90,40. A área de superfície do corpo despigmentada média foi 10,33% \pm 17,12, e o VASI médio foi 8,52 \pm 16,86.

História familiar de vitiligo foi relatada em 20,9%(n=9) dos indivíduos; e de doenças autoimunes (DAs), em 11,6% (n=5).

As características do vitiligo dos sujeitos do estudo são apresentadas na Tabela 3 e 4.

Tabela 3 – Caracterização clínica dos pacientes com vitiligo na amostra.

	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa
Tipo de vitiligo		
Segmentar	6	14%
Não segmentar	37	86%
História familiar de vitiligo		
Positivo	9	20,9%
Negativo	34	79,1%
História familiar de autoimunidade		
Positivo	5	11,6%
Negativo	38	88,4%
Tratamento		
Negativo	9	20,9%
Positivo	34	79,1%
Tópico apenas	30	69,8%
Sistêmico apenas	1	2,3%
Poliautoimunidade		
Negativo	33	76,7%
Positivo	10	23,3%
Hipotireoidismo	4	9,3%
Anemia perniciosa	2	4,65%
Esclerodermia	1	2,3%
Artrite reumatoide	1	2,3%
Lúpus cutâneo subagudo	1	2,3%
Psoríase vulgar	1	2,3%

Legenda: n – tamanho da amostra

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Tabela 4 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com vitiligo – análise descritiva das variáveis numéricas.

Variáveis	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	49,26	16,15	48	18	87
Tempo de diagnóstico do vitiligo (meses)	64,26	90,40	24	1	456
Tempo de doença (meses)	100,07	96,11	60	4	360
Superfície corporal afetada (%)	10,33	17,12	5	0,5	95,5
VASI *	8,56	16,86	3,7	0,125	95,5
25(OH)D3 § (ng/mL)	32,35	11,35	31,96	14,59	60,84

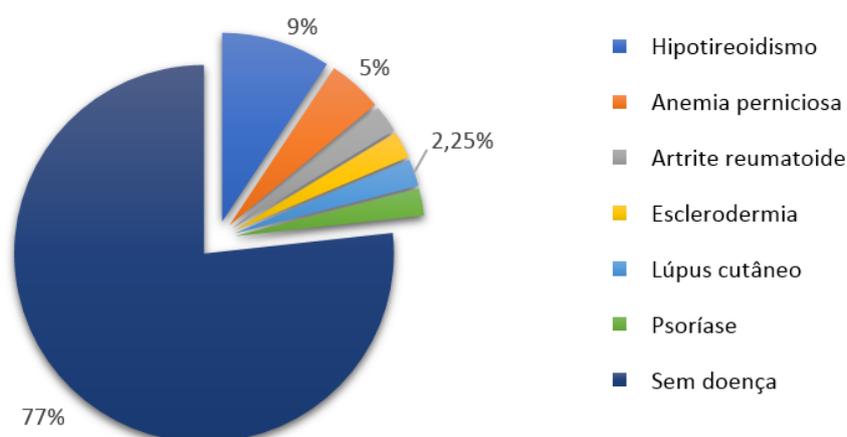
Legenda: * VASI: *Vitiligo Area Score Index* – escore calculado pelo somatório de todas as áreas despigmentadas, multiplicado pela porcentagem de despigmentação de cada área do corpo (HAMZAVI, 2004).

§ 25(OH)D3 – 25-hidroxivitamina D3 – forma circulante da vitamina D que é mensurada na dosagem de vitamina D.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Aproximadamente um quarto dos pacientes (n=10) tinha poliautoimunidade. As mais comumente associadas foram tireoidite autoimune (Hashimoto) e anemia perniciosa, mas também ocorreram esclerodermia, artrite reumatoide, lúpus subagudo e psoríase vulgar, conforme Figura 6

Figura 6 – Prevalência de poliautoimunidade em pacientes com vitiligo.



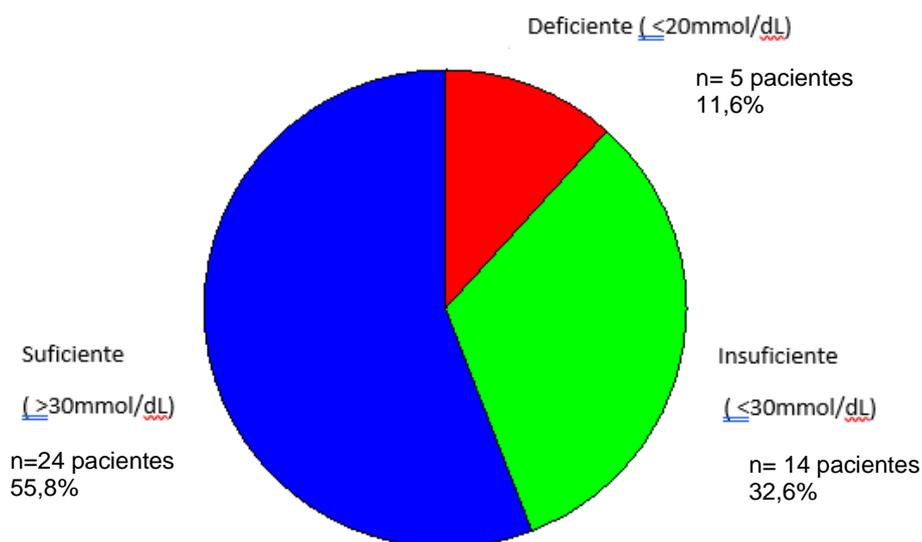
Fonte: Elaborada pela autora (2018).

4.3 DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS DE 25(OH)D3

A média da 25(OH)D3 foi 32,35 ng/mL ($\pm 11,35$). Hipovitaminose D (vitamina D3 < 30 ng/mL) foi encontrada em 44,2% (n=19) dos participantes do estudo. As concentrações de 25(OH)D3 dos pacientes foram classificadas em três grupos: 55,8% eram suficientes (>30 ng/mL), 32,6%, eram insuficientes (30-20 ng/mL) e 11,6% (n=5) eram deficientes (<20 ng/mL). Apenas uma paciente tinha níveis muito baixos de vitamina D (<15 ng / mL) (Figura 7). Todos as dosagens de vitaminas foram realizadas no verão e no outono, entre os meses de dezembro a maio.

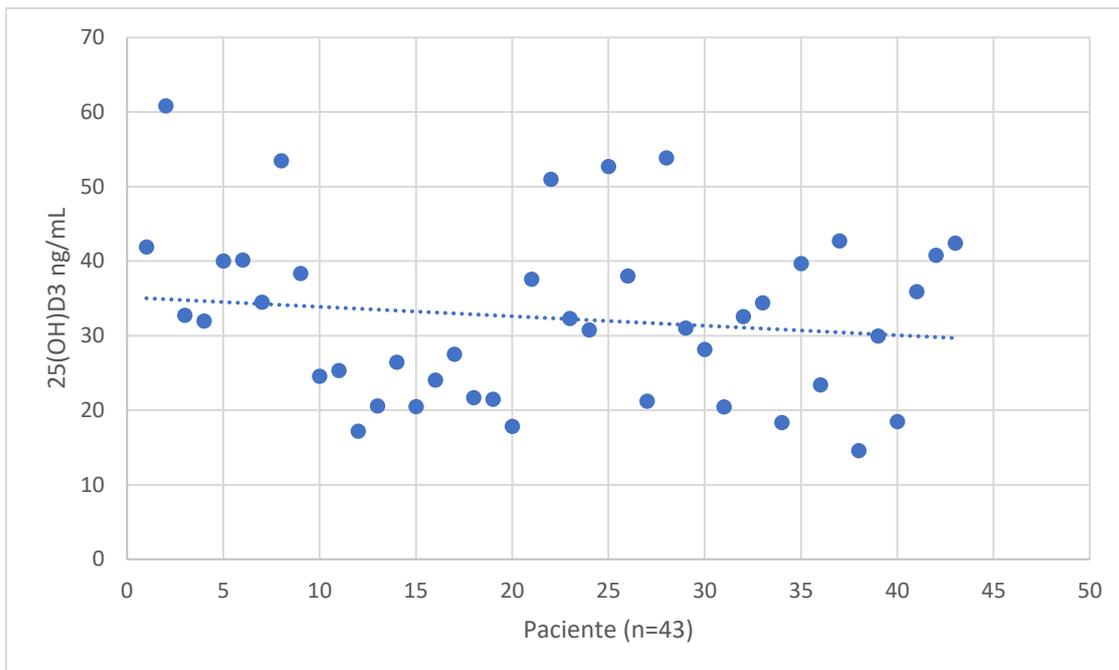
As concentrações séricas de 25(OH)D3 variaram de 14,59 a 60,84 ng/mL, conforme Figura 8. A distribuição dos níveis de vitamina D conforme a idade é ilustrada na Figura 9 e Figura 10.

Figura 7 – Distribuição dos níveis de 25(OH)D3 nos pacientes com vitiligo, classificada conforme Organização Mundial de Saúde.



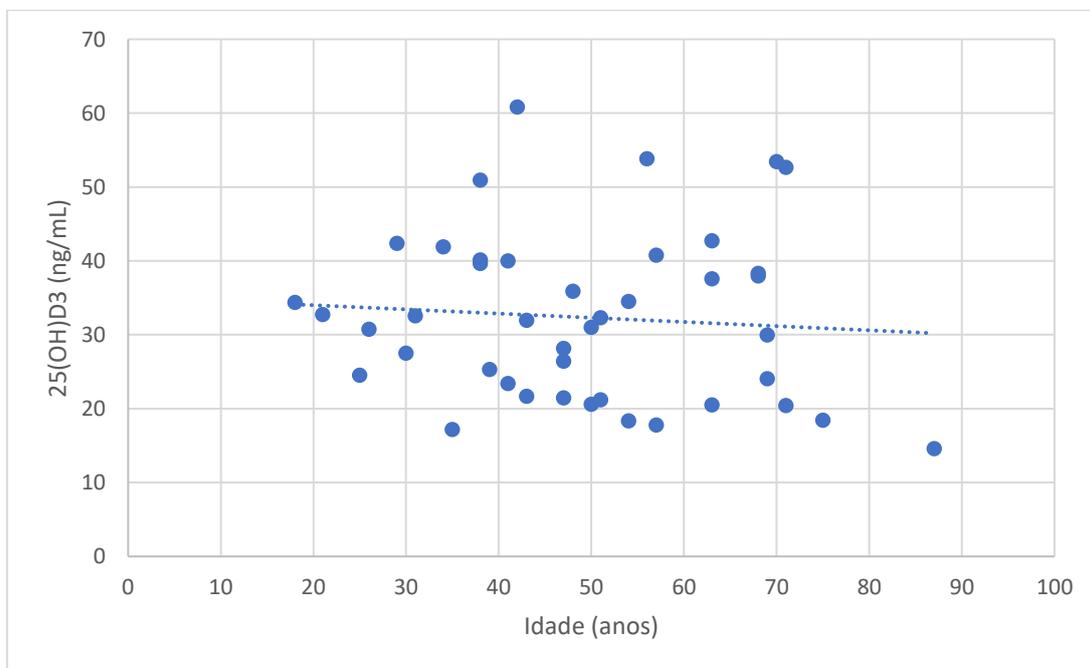
Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Figura 8 – Níveis de 25(OH)D3 nos pacientes com vitiligo.



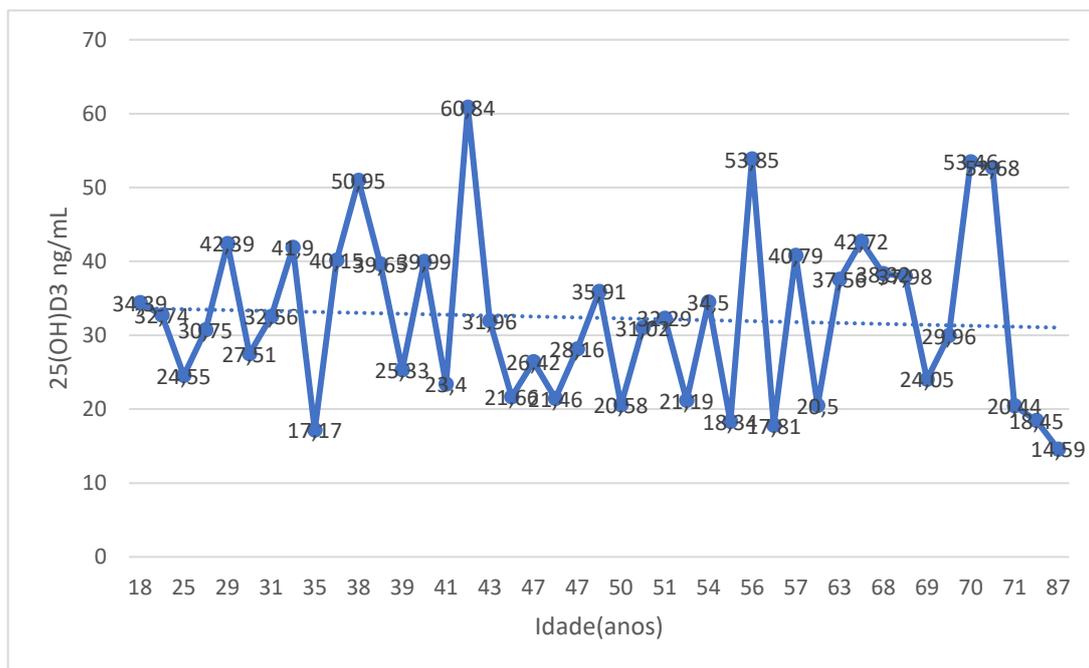
Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Figura 9 – Distribuição dos níveis de 25(OH)D3 nos pacientes com vitiligo, conforme a idade (gráfico de dispersão).



Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Figura 10 – Distribuição dos níveis de 25(OH)D3 nos pacientes com vitiligo, conforme a idade.



Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Quando avaliado se existia relação entre as variáveis, verificou-se que os pacientes com hipovitaminose D (menor que 30ng/mL) que apresentam mais DAs são do sexo feminino, de raça branca, têm exposição solar laboral, apresentam vitiligo do tipo não segmentar e usam filtro solar. No entanto, essas associações não foram estatisticamente significativas (Tabela 5). Na Figura 11, consta a relação entre hipovitaminose D e poliautoimunidade.

Tabela 5 – Avaliação da relação entre hipovitaminose D e as variáveis em estudo.

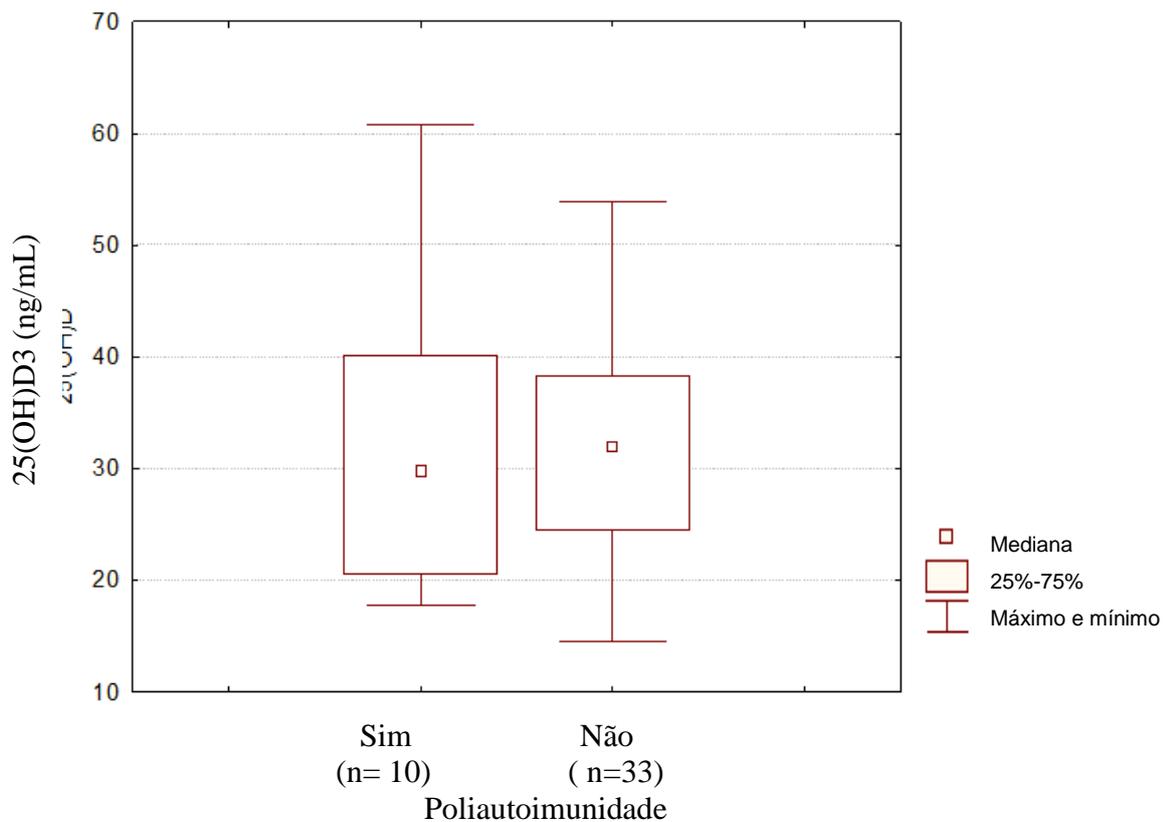
Variáveis	Total	Hipovitaminose D		p-valor
		Sim N(%)	Não N (%)	
Poliautoimunidade				
Sim	10(23,3%)	5(26,7%)	5(20,8%)	0,473*
Não	33(76,7%)	14(73,3%)	22(79,2%)	
Autoimunidade				
Sim	18(41,9%)	9(47,4%)	9(37,5%)	0,141
Não	25(58,1%)	10(52,6%)	15(62,5%)	
Tireoidopatia				
Sim	9(20,9%)	5(26,3%)	4(16,7%)	0,345*
Não	34(79,1%)	14(73,7%)	20(83,3%)	
Sexo				
Masculino	16(37,2%)	5(26,3%)	11(45,8%)	0,189
Feminino	27(62,8%)	14(73,7%)	13(54,2%)	
Exposição solar laboral				
Não	16(37,2%)	8(42,1%)	8(33,3%)	0,555
Sim	27(62,8%)	10(62,5%)	16(66,7%)	
Raça				
Branca	31(72,1%)	13(68,4%)	18(75,0%)	0,633
Não- Branca	12(27,9%)	6(31,6%)	6(25,0%)	
Tipo				
Segmentar	6(14,0%)	3(15,8%)	3(12,5%)	0,547*
Não segmentar	37(86,0%)	16(84,2%)	21(87,5%)	
História familiar de vitiligo				
Sim	9(20,9%)	4(21,1%)	5(20,8%)	0,637*
Não	34(79,1%)	15(78,9%)	19(79,2%)	
História familiar de autoimunidade				
Sim	5(11,6%)	1(5,3%)	4(16,7%)	0,254*
Não	38(88,4%)	18(94,7%)	20(83,3%)	
Uso de protetor solar				
Sim	21(48,8%)	9(47,4%)	12(50,0%)	-
Não	14(32,6%)	7(36,8%)	7(29,2%)	
Irregular	8(18,6%)	3(15,8%)	5(20,8%)	

Legenda: N – tamanho da amostra

* Teste exato de Fisher

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Figura 11 –Valores medianos de 25(OH)D3 nos pacientes com e sem poliautoimunidade.



Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Quando avaliadas as variáveis numéricas do estudo em relação à hipovitaminose D, não se verificou diferença significativa (Tabela 6). Quando analisada a deficiência de vitamina D (< 20ng/mL) e as variáveis do estudo, também não houve associação significativa (Tabela 7).

Tabela 6 – Avaliação da relação entre hipovitaminose D e as variáveis numéricas.

Variáveis	Hipovitaminose D		p-valor
	Sim (<30mg/ml)	Não	
	Média (±DP)	Média (±DP)	
Idade (anos)	52,6(16,3)	46,5(15,8)	0,2
Tempo de diagnóstico do vitiligo (meses)	40,1(52,1)	83,3(109,2)	0,1*
Tempo de doença (meses)	83(82,9)	113,6(103,1)	0,3*
Superfície corporal afetada (%)	11,1(14,6)	9,6(19,1)	0,5*
VASI	9,1(14)	8,0(19)	0,5*
TSH (mU/L)	2,6(1,1)	2,5(0,9)	0,8
T4L (ng/dL)	1,1(0,2)	1,2(0,1)	0,4

Legenda: * Teste de Mann-Whitney

DP- desvio-padrão

VASI: *Vitiligo Area Score Index* – escore calculado pelo somatório de todas as áreas despigmentadas, multiplicado pela porcentagem de despigmentação de cada área do corpo (HAMZAVI, 2004).

TSH – Hormônio estimulante da tireoide

T4I – Tiroxina (T4) livre circulante no sangue

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Na Tabela 8, pode-se verificar a relação entre as variáveis numéricas dos pacientes com relação à deficiência de vitamina D. As variáveis “superfície corporal afetada” e “VASI” tiveram uma associação significativa com baixos níveis de vitamina D ($p=0,047$ e $p=0,043$, respectivamente). Superfície corporal afetada e VASI estão associados à suficiência de vitamina D. As demais variáveis não tiveram associação significativa.

Tabela 7 – Avaliação da relação entre deficiência de vitamina D e as variáveis em estudo.

Variáveis	Total	Deficiência de Vitamina D		p-valor
		<20 N(%)	≥20 N (%)	
Poliautoimunidade				
Sim	10(23,3)	2(40)	8(21,1)	0,328*
Não	33(76,7)	3(60)	30(78,9)	
Autoimunidade				
Sim	18(41,9)	3(60)	15(39,5)	0,343*
Não	25(58,1)	2(40)	23(60,5)	
Tireoidopatia				
Sim	9(20,9)	1(20)	8(21,1)	0,723*
Não	34(79,1)	4(80)	30(78,9)	
Sexo				
Masculino	16(37,2)	3(60)	13(34,2)	0,260
Feminino	27(62,8)	2(40)	25(65,8)	
Exposição solar laboral				
Sim	27(62,8)	1(20)	26(68,4)	0,056
Não	16(37,2)	4(80)	12(31,6)	
Raça				
Branca	31(72,1)	4(80)	27(71,1)	0,569
Não branca	12(27,9)	1(20)	11(28,9)	
Tipo				
Segmentar	6(14)	1(20)	5(13,2)	0,547*
Não segmentar	37(86)	4(80)	33(86,8)	
História familiar de vitiligo				
Sim	9(20,9)	0(0)	9(23,7)	0,289*
Não	34(79,1)	5(100)	29(76,3)	
História familiar de autoimunidade				
Sim	5(11,6)	1(20)	4(10,5)	0,479*
Não	38(88,4)	4(80)	34(89,5)	
Uso de protetor solar				
Sim	21(48,8)	0(0)	21(55,3)	-
Não	14(32,6)	3(60)	11(28,9)	
Irregular	8(18,6)	2(40)	6(15,8)	

Legenda: N – tamanho da amostra; * Teste exato de Fisher.

Os dados estão referidos em número absoluto e a percentagem entre parênteses.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Tabela 8 – Avaliação da relação entre deficiência de vitamina D e as variáveis numéricas.

Variáveis	Deficiência de vitamina D		p-valor
	Sim (<20mg/ml) Média (±DP) Mediana	Não Média (±DP) Mediana	
Idade (anos)	61,6(20,0) 57(54-75)	47,6(15,1) 47(38-63)	0,068
Tempo de diagnóstico do vitiligo (meses)	18,8(24,7) 6(3-24)	70,2(94,3) 24,5(12-120)	0,139*
Tempo de doença (meses)	65,8(44,7) 60(12-120)	104,6(99,1) 60(24-168)	0,663*
Superfície corporal afetada (%)	2,50(3,1) 1(0,50-2,5)	11,3(17,9) 5,7(1,7-12,5)	0,047*\$
VASI	1,74(2,2) 0,5(0,3-2)	9,4(17,7) 4(1,3-10)	0,043*\$
TSH (mU/L)	3,1(1,5) 3,5(2,2-4,2)	2,4(0,9) 2,5(1,6-3,2)	0,179
T4L (ng/dL)	1,2(1,5) 1,1(1,1-1,2)	1,1(0,1) 1,1(1-1,3)	0,395

Legenda: * Teste de Mann-Whitney; DP: desvio-padrão; VASI: *Vitiligo Area Score Index*; TSH: Hormônio estimulante da tireoide; T4l: Tiroxina (T4) livre circulante no sangue; \$: Estatisticamente significativo.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

4.4 POLIAUTOIMUNIDADE E TIREOIDOPATIA

Dez pacientes (23,3%) apresentavam poliautoimunidade, sendo elas: quatro pacientes com tireoidite de Hashimoto/hipotireoidismo, duas com anemia perniciosa, uma com esclerodermia, uma com artrite reumatoide, uma com lúpus cutâneo subagudo e uma com psoríase vulgar. Nenhum paciente do estudo apresentou diabetes *mellitus* tipo I ou lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Na Tabela 9, pode-se verificar a relação entre as características dos pacientes com relação à presença ou não de poliautoimunidade. Observou-se uma menor proporção de pacientes com DAs naqueles em uso de protetor solar ($p < 0,01$). As demais variáveis não tiveram associação significativa.

Tabela 9 – Avaliação da relação entre a poliautoimunidade e as variáveis em estudo.

Variáveis	Total	Poliautoimunidade		p-valor
		Sim N(%)	Não N (%)	
Sexo				
Masculino	16(37,2)	5(50)	11(33,3)	0,227*
Feminino	27(62,8)	5(50)	22(66,7)	
Raça				
Branca	31(72,1)	6(60)	25(75,8)	0,277*
Não branca	12(27,9)	4(40)	8(24,2)	
Tipo				
Segmentar	6(14)	1(10)	5(15,2)	0,571*
Não segmentar	37(86)	9(90)	28(84,8)	
História familiar de vitiligo				
Sim	9(20,9)	3(30)	6(18,2)	0,345*
Não	34(79,1)	7(70)	27(81,8)	
História familiar de autoimunidade				
Sim	5(11,6)	1(10)	4(12,1)	0,672*
Não	38(88,4)	9(90)	29(87,9)	
Uso de protetor solar				
Sim	21(48,8)	1(10)	20(60,6)	0,019§
Não	14(32,6)	6(60)	8(24,2)	
Irregular	8(18,6)	3(30)	5(15,2)	

Legenda: n: Tamanho da amostra; * Teste exato de Fisher; §: Estatisticamente significativo. Os dados estão referidos em número absoluto e a percentagem entre parênteses.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Conforme os dados apresentados na Tabela 10, verifica-se que não houve diferença entre os grupos quanto à idade, tempo de diagnóstico, tempo de doença, superfície corporal afetada e VASI.

Tabela 10 – Avaliação da relação entre poliautoimunidade e as variáveis numéricas.

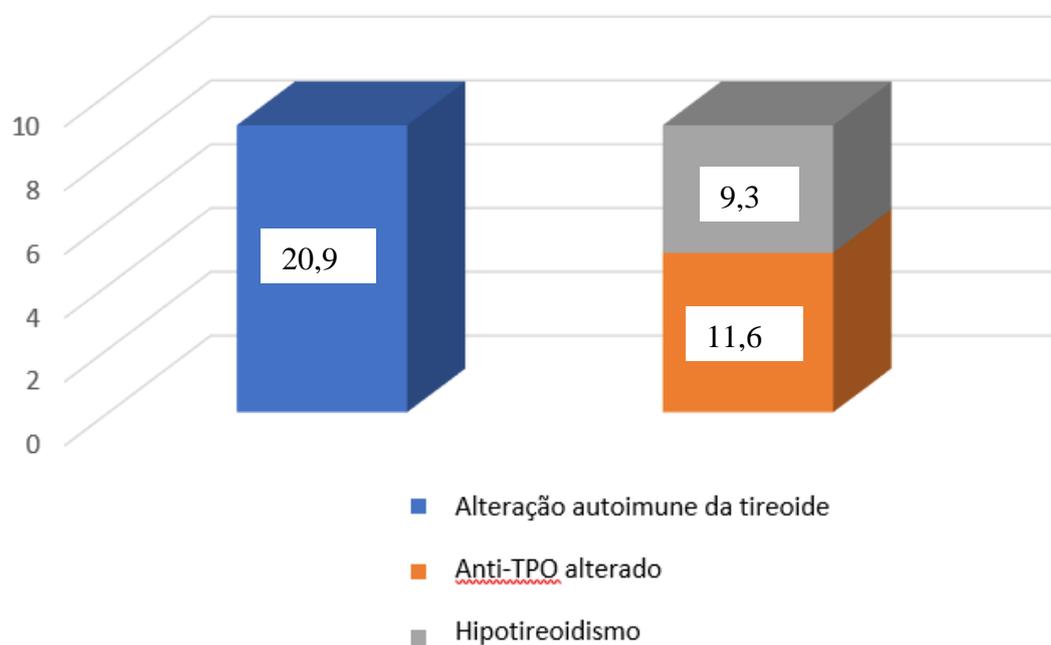
Variáveis	Poliautoimunidade		p-valor
	Sim Média (\pm DP)	Não Média (\pm DP)	
Idade (anos)	50,7(9,9)	48,8(17,7)	0,751
Tempo de diagnóstico do vitiligo (meses)	77,7(134,7)	60,1(74,4)	0,472*
Tempo de doença (meses)	138(129,1)	88,2(82,2)	0,198*
Superfície corporal afetada (%)	14(17,8)	9,2(17)	0,255*
VASI	11,6(17,9)	7,6(16,7)	0,301*
25(OH)D3(ng/mL)	32,1(14,3)	32,4(10,5)	0,945
TSH (mU/L)	2,3(1,3)	2,6(0,8)	0,356
T4L (ng/dL)	1,2(0,3)	1,1(0,1)	0,928

Legenda: * Teste de Mann-Whitney; DP: *desvio-padrão*; VASI: *Vitiligo Area Score Index*; 25(OH)D3: 25-hidroxivitamina D3; TSH: Hormônio estimulante da tireoide; T4I: Tiroxina (T4) livre circulante no sangue.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Em relação a alterações autoimunes da tireoide (Figura 12), cinco pacientes apresentavam anti-TPO alterado, sem doença tireoidiana (tireoidopatia imunológica); e quatro, doença de Hashimoto/ hipotireoidismo. Nenhum paciente apresentou hipertireoidismo/ doença de Graves (DG). Uma paciente tinha hipotireoidismo subclínico e os demais estavam em tratamento, com controle adequado dos níveis hormonais. Os parâmetros laboratoriais tireoidianos estão representados na Tabela 11. Quando avaliada a relação entre tireoidopatia com as variáveis do estudo, não foi verificada diferença significativa (Tabela 12).

Figura 12 – Frequência das alterações autoimunes da tireoide em pacientes com vitiligo.



Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Tabela 11 – Parâmetros laboratoriais tireoidianos dos pacientes com vitiligo.

	Média	Desvio- padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
TSH (mU/L)	2,5	1	2,6	0,9	4,67
T4l (ng/dL)	1,1	0,2	1,1	0,8	1,74

Legenda: TSH: Hormônio estimulante da tireoide; T4l: Tiroxina (T4) livre circulante no sangue.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Tabela 12 – Avaliação da relação entre a tireoidopatia e as variáveis de perfil e de saúde.

Variáveis	Total	Tireoidopatia		p-valor
		Sim N(%)	Não N(%)	
Sexo				
Masculino	16(37,2)	4(44,4)	12(35,3)	0,466*
Feminino	27(62,8)	5(55,6)	22(64,7)	
Raça				
Branca	31(72,1)	6(66,7)	25(73,5)	0,489*
Não branca	12(27,9)	3(33,3)	9(26,5)	
Tipo				
Segmentar	6(14)	1(11,1)	5(14,7)	0,631*
Não segmentar	37(86)	8(88,9)	29(85,3)	
História familiar de vitiligo				
Sim	9(20,9)	3(33,3)	6(17,6)	0,274*
Não	34(79,1)	6(66,7)	28(82,4)	
História familiar de autoimunidade				
Sim	5(11,6)	1(11,1)	4(11,8)	0,723*
Não	38(88,4)	8(88,9)	30(88,2)	
Uso de protetor solar				
Sim	21(48,8)	4(44,4)	17(50)	-
Não	14(32,6)	3(33,3)	11(32,4)	
Irregular	8(18,6)	2(22,2)	6(17,6)	

Legenda: n: Tamanho da amostra; * Teste exato de Fisher.

Os dados estão referidos em número absoluto e a percentagem entre parênteses.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Com os resultados apresentados na Tabela 13, nota-se que os pacientes com tireoidopatia têm média superior aos demais pacientes em relação às variáveis idade, tempo de diagnóstico, superfície corporal, VASl e T4l, porém sem diferença estatisticamente significativa.

Quando analisada a variável autoimunidade, que inclui os pacientes com outra DA, com anti-TPO alterado (n=5) ou FAN reagente (n=3), com as variáveis investigadas, também não houve associação estatisticamente significativa (Tabela 14).

Tabela 13 – Avaliação da relação entre tireoidopatia e as variáveis numéricas.

Variáveis	Tireoidopatia		p-valor
	Sim Média (\pm DP)	Não Média (\pm DP)	
Idade (anos)	50,5(17,3)	48,9(16)	0,790
Tempo de diagnóstico do vitiligo (meses)	63,2(67,5)	64,5(96,4)	0,622*
Tempo de doença (meses)	125,7(117,3)	93(90,3)	0,549*
Superfície corporal afetada (%)	12,5(19)	9,7(16,8)	0,601*
VASI	11,3(19)	7,8(16,4)	0,420*
25(OH)D3 (ng/mL)	30,8(13,6)	32,7(10,8)	0,669
TSH (mU/L)	2,4(1,2)	2,5(0,9)	0,735
T4L (ng/dL)	1,3(0,3)	1,1(0,1)	0,075

Legenda: DP: desvio-padrão; * Teste de Mann-Whitney; VASI: *Vitiligo Area Score Index*; 25(OH)D3: 25-hidroxivitamina D3; TSH: Hormônio estimulante da tireoide; T4I: Tiroxina (T4) livre circulante no sangue.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Tabela 14 – Avaliação da relação entre a Autoimunidade e as variáveis estudadas.

Variáveis	Total	Autoimunidade		p-valor
		Sim N (%)	Não N (%)	
Sexo				
Masculino	16(37,2)	6(33,3)	10(40)	0,6
Feminino	27(62,8)	12(66,7)	15(60)	
Raça				
Branca	31(72,1)	11(61,1)	20(80)	0,1
Não branca	12(27,9)	7(38,9)	5(20)	
Tipo				
Segmentar	6(14)	2(11,1)	4(16)	0,5*
Não segmentar	37(86)	16(88,9)	21(84)	
História familiar de vitiligo				
Sim	9(20,9)	5(27,8)	4(16)	0,2*
Não	34(79,1)	13(72,2)	21(84)	
História familiar de autoimunidade				
Sim	5(11,6)	3(16,7)	2(8)	0,3*
Não	38(88,4)	15(83,3)	23(92)	
Uso de protetor solar				
Sim	21(48,8)	7(38,9)	14(56)	-
Não	14(32,6)	7(38,9)	7(28)	
Irregular	8(18,6)	4(22,2)	4(16)	

Legenda: n: Tamanho da amostra; * Teste exato de Fisher.

Os dados estão referidos em número absoluto e a percentagem entre parênteses.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

Na Tabela 15, observa-se que não houve diferença significativa para nenhuma das variáveis estudadas em relação à presença ou à ausência de autoimunidade.

Tabela 15 – Avaliação da relação entre a autoimunidade e as variáveis numéricas.

Variáveis	Autoimunidade		p-valor
	Sim Média (\pm DP)	Não Média (\pm DP)	
Idade (anos)	49,7(17,1)	48,9(15,7)	0,8
Tempo de diagnóstico do vitiligo (meses)	80,8(115,9)	52,2(66,5)	0,3*
Tempo de doença (meses)	130,8(116,6)	79,1(74,6)	0,1*
Superfície corporal afetada (%)	9,5(14,2)	10,8(19,2)	0,8*
VASI	8,1(13,9)	8,8(18,9)	0,8*
25(OH)D3(ng/mL)	30,3(12)	33,7(10,8)	0,3
TSH (mU/L)	2,4(1)	2,6(0,9)	0,6
T4L (ng/dL)	1,2(0,2)	1,1(0,1)	0,9

Legenda: * Teste de Mann-Whitney; DP: desvio-padrão; VASI: *Vitiligo Area Score Index*; 25(OH)D3: 25-hidroxivitamina D3; TSH: Hormônio estimulante da tireoide; T4I: Tiroxina (T4) livre circulante no sangue.

Fonte: Elaborada pela autora (2018).

5 DISCUSSÃO

Cada vez mais se tem estudado a relação entre as doenças autoimunes (DAs) e a vitamina D. Nesse contexto, um tema de especial interesse tem sido a poliautoimunidade, isto é, a associação de DAs no mesmo paciente. Isso tem ocorrido especialmente por se desejar entender melhor a fisiopatologia das autoimunidades e elucidar o papel que a vitamina D desempenha no complexo sistema imune, levando ao melhor entendimento da evolução das doenças e de seu prognóstico e ao surgimento de opções terapêuticas mais eficientes.

O presente estudo mostrou que 44,2% (n=19) dos pacientes com vitiligo apresentam hipovitaminose D (<30 ng/mL) e 11,6% (n=5), deficiência de vitamina D (<20 ng/mL). Ao conhecimento dos pesquisadores, esse foi o primeiro estudo em população sulamericana e brasileira que estudou a prevalência de hipovitaminose D em pacientes com vitiligo. Também esse é um dos poucos estudos que avaliaram a relação entre os níveis de 25(OH)D3 e poliautoimunidade nesses pacientes.

Existem escassos estudos epidemiológicos de prevalência de hipovitaminose D em pacientes brasileiros. Alguns estudos realizados em população saudável no país mostraram médias de vitamina D acima de 30ng/ml e, na região do Rio Grande do Sul, especificamente, uma tendência a níveis de vitamina D insuficientes, por questões geográficas possivelmente (PREMAOR; FURLANETTO, 2006). Um estudo realizado em Porto Alegre/RS, com médicos residentes, mostrou que os níveis séricos médios de 25(OH)D3 foram de $17,9 \pm 8,0$ ng/mL e 57,4% apresentaram 25(OH)D3 abaixo de 20ng/ml, ao passo que outros estudos, de populações de adultos jovens, encontraram uma prevalência de 2 a 30% hipovitaminose D (PREMAOR et al., 2008). Estudo realizado em Santa Maria/RS, em pacientes pediátricos, mostrou uma prevalência de 42,7% de hipovitaminose, sendo 12,3% deficiência e 30,4% insuficiência (SILVA, 2016). Esses resultados são muito semelhantes ao encontrado em nosso estudo, tendo em vista que tanto os médicos residentes quanto as crianças têm risco maior de apresentar hipovitaminose D, assim como os paciente com DAs e vitiligo. Entretanto, não dispomos de dados locais em população não pediátrica. Logo, a ausência de grupo controle é uma limitação do estudo, motivo pelo qual não é possível afirmar se esse resultado se deve

apenas a uma alta prevalência de hipovitaminose D na região estudada, à presença da autoimunidade ou à proteção solar pro orientação médica.

Apesar disso, os resultados aqui encontrados acompanham a tendência dos demais estudos em pacientes com vitiligo, em que vemos uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com vitiligo e em pacientes com DAs no geral. Porém, essa tendência não é tão elevada como nesses outros estudos, em que a prevalência de hipovitaminose D nos paciente com vitiligo chegou a 70-80% em turcos (CERMAM, 2014; USTUN, 2014), 90% em sauditas (KHURRUN, 2015), 98% em egípcios (SALEH et al., 2013a, 2013b) e 100% em chineses (XU; FU; WU, 2012) e indianos (SEHRAWAT et al., 2014).

Uma diferença do nosso estudo em relação às demais é a população em estudo, em sua maioria caucasianos brancos (fototipo III), sabidamente menos predispostos à deficiência do que outros fototipos e grupos étnicos. Silverberg et al. (2010) apontam uma diminuição dos níveis de vitamina D progressiva com o aumento do fototipo (IV a VI). Além disso, dados de Xu, Fu e Wu (2012) mostram 100% dos controles também com hipovitaminose, assim como 100% dos controles indianos (SEHRAWAT et al., 2014). Isso mostra a influência do fototipo e da etnicidade em relação à deficiência de vitamina D.

Os níveis de vitamina D foram coletados no verão e outono, a fim de tentar minimizar viés de aferição. No verão, é o período em que a vitamina D é mais alta, devido à maior exposição à radiação ultravioleta e à maior produção endógena. Ustun et al. (2014) atribuíram um possível fator de confusão dos menores níveis de 25(OH)D3 à coleta dos exames no inverno (USTUN et al., 2014). Outros estudos, como Xu, Fu e Wu (2012), avaliaram a mensuração em mais de uma estação para minimizar o efeito e excluir a influência da sazonalidade na medida da hipovitaminose e demonstraram que, apesar de existir uma flutuação, esta não afetou o resultado final, sendo mantida a hipovitaminose (XU; FU; WU, 2012).

O sexo feminino foi associado a níveis menores de vitamina D em paciente chinesas, provavelmente pelo estrógeno e pela menor exposição solar (XU; FU; WU, 2012). Uma tendência de associação entre níveis deficientes de vitamina D e o sexo feminino foi verificada neste estudo, apesar de não ser estatisticamente significativa. Não houve diferença estatística nos pacientes com

deficiência de vitamina D e história familiar de vitiligo ou outras DAs, resultado semelhante ao de Ustun et al. (2014).

O uso de protetor solar não afetou os níveis de vitamina D, semelhante aos achados do estudo de Khurram e Alghamdi (2015). Provavelmente o uso em menores concentrações que o indicado pelos laboratórios (2mg/cm²) não diminui a síntese endógena de vitamina D (KHURRUM; ALGHAMDI, 2015). Em relação à exposição solar, conhecido fator protetor de deficiência de vitamina D, no presente estudo houve tendência de níveis menores que 20ng/dl se associarem a trabalhos *indoor* (80%, 31,6%, P=0,056). Saleh et al. (2013a, 2013b) encontraram menores níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo do que em controles, mesmo nos que tinham atividade laboral *outdoor*. Deve-se ter em conta que os pacientes são orientados a evitar o sol, e por isso, acabam tendo menor exposição por orientação médica.

Os pacientes incluídos no presente estudo tinham longo tempo de vitiligo – nenhum caso de início recente (menor que 3 meses) – e manchas estáveis, com exceção de uma paciente que estava em progressão. Os dados da presente pesquisa não evidenciaram associação entre os níveis de vitamina D e idade, tireoidopatia, tipo de vitiligo, tempo de diagnóstico e de doença, TSH ou T4 livre. Da mesma forma, nos resultados de Ustun et al. (2014), não houve associação entre hipovitaminose D e duração do vitiligo, superfície corporal afetada nem curso de doença, nem em relação ao tempo de surgimento do vitiligo no estudo de Xu, Fu e Wu (2012). No estudo de Khurram e Alghamdi (2015), a atividade do vitiligo não se relacionou à hipovitaminose, mas o tempo menor de doença sim. Foi aventada a possibilidade de a vitamina D não ser implicada diretamente na patogênese do vitiligo, mas de afetar, de alguma forma, a atividade e a duração da doença (KHURRUM; ALGHAMDI, 2015). No presente estudo, menores superfície corporal e VASI foram associados significativamente à deficiência de 25(OH)D₃, mas não à insuficiência. Porém, a amostra pequena e homogênea em relação ao tempo e à atividade de doença limita outras extrapolações.

Em relação à poliautoimunidade, foi encontrada uma prevalência de 23,3% de DA associada. Esse valor é semelhante aos dados encontrados por Khurram e Alghamdi (2015), 25%, e aos dados de um estudo brasileiro, com prevalência de 28,3% (NUNES; ESSER, 2011).

Não foi verificada neste estudo a associação entre hipovitaminose D e poliautoimunidade referida por Silverberg et al. (2010). Saleh et al. (2013a, 2013b) também não identificaram essa associação – a deficiência de vitamina D estava presente tanto no grupo com poliautoimunidade quanto no sem. Esses resultados foram corroborados por Khurram e Alghamdi (2015) nos pacientes da Arábia Saudita com um número maior de pacientes (150 pacientes) (KHURRUM; ALGHAMDI, 2015).

Silverberg et al. (2010) mostraram uma associação entre poliautoimunidade e deficiência grave ($<15\text{ng/dl}$) de 25(OH)D₃, sugerindo rastreio de outras DAs em paciente com níveis baixos de vitamina D. Saleh et al. (2013a, 2013b) encontraram níveis menores de vitamina D, sem diferença estatística, em pacientes com poliautoimunidade com menor duração e menor área afetada do vitiligo, porém a diferença foi pequena e possivelmente relacionada à reduzida amostra do estudo (SALEH et al., 2013a, 2013b). Não é possível associar se realmente se trata de risco maior, o que, inclusive, pode ser a causa da poliautoimunidade, ou se a poliautoimunidade gera menores níveis de vitamina D, como consequência do maior consumo de vitamina pela doença.

A prevalência de alterações autoimunes da tireoide foi de 20,9%, sendo a mais frequente a tireoidite de Hashimoto (9,3%). A revisão sistemática de Vrijman et al. (2015) mostrou presença de autoanticorpos específicos de tireoide em 20,8 % e prevalência média de doenças da tireoide de 15,1% em pacientes com vitiligo, semelhante ao nosso estudo. Estudo de Nunes e Esser (2011) identificaram prevalência de Das da tireoide de 22,4% (NUNES; ESSER, 2011).

Não houve associação significativa entre as variáveis em estudo nem deficiência de vitamina D nos pacientes com tireoidopatia e vitiligo. Xu, Fu e Wu (2012) conseguiram mostrar que pacientes com deficiência de vitamina D estavam com risco aumentado de DAs da tireoide quando comparadas com pacientes com níveis insuficientes, corroborando a associação entre vitamina D e poliautoimunidade (XU; FU; WU, 2012).

Foi avaliada também a autoimunidade, que inclui poliautoimunidade e alterações de autoanticorpos, como anti-TPO e FAN, que perfaziam 41,8% dos pacientes. Não houve associação significativa com a dosagem de níveis de 25(OH)D₃ nem com outras variáveis do estudo, mas essa alta taxa indica o caráter autoimune do vitiligo.

Este estudo, porém, apresenta várias limitações. Uma delas é o desenho observacional transversal, em que foi realizada apenas uma medida dos níveis de 25(OH)D3, e o n reduzido. Também não foram mensuradas as medidas comportamentais para proteção solar, como uso de chapéus e restrição de exposição ao sol desses pacientes com vitiligo. Outra limitação é a coleta de dados em um único serviço de Dermatologia terciário, com possível viés de seleção dos pacientes, com mais mulheres, com doenças mais crônicas e refratárias, além da ausência de grupo controle e de população pediátrica. Portanto, esses resultados podem não ser generalizados para todos os pacientes com vitiligo.

Mais estudos são necessários para elucidar a relação entre hipovitaminose D, vitiligo e poliautoimunidade. A realização de ensaios multicêntricos, coortes, com grupo controle e grande número de pacientes faz-se importante. Os papéis da suplementação e do uso de análogos de vitamina D como parte da terapêutica do vitiligo também devem ser melhor avaliados, em especial, por já parecerem promissores, devido a bons resultados em estudos pilotos. Além disso, com bases nesses resultados, em pacientes com deficiência de vitamina D é possível supor *screening* para poliautoimunidade, sendo possível uma prevenção e detecção precoce de outras doenças autoimunes nesses pacientes com hipovitaminose.

6 CONCLUSÃO

A prevalência de hipovitaminose D (<30 ng/mL) nos pacientes com vitiligo foi de 44,2% (n=19) e de deficiência de vitamina D (<20 ng/mL) foi de 11,6% (n=5). Os dados corroboram com a literatura que evidencia em pacientes com vitiligo um risco maior de hipovitaminose D. A prevalência de poliautoimunidade foi de 23,3%, e a de alteração autoimune da tireoide foi semelhante aos encontrados na literatura (20,9%). Não foi identificada associação entre hipovitaminose D e doenças autoimunes (Das), como referido por outros estudos.

Os dados aqui apresentados demonstram a importância de rastrear pacientes com vitiligo com 25(OH)D₃, função tireoidiana e anticorpos antitireoide, devido à maior prevalência dessas disfunções nessa população, a fim de diagnosticar precocemente essas alterações. Ainda são necessários mais estudos, com uma amostra maior de pacientes, para elucidar a relação entre deficiência de vitamina D e autoimunidade e suas implicações em patogênese, tratamento e prognóstico dos pacientes com vitiligo.

REFERÊNCIAS

AGMON-LEVIN, N. et al. Vitamin D in Systemic and Organ-Specific Autoimmune Diseases. **Clinic Rev Allerg Immunol**, v. 45, p. 45:256–266, 2013.

ALGHAMDI, K. M. et al. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 26, n.12, p. 1463-14671, Dec. 2012.

ALGHAMDI, K; KUMAR, A; MOUSSA, N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. **Indian J Dermatol Venereol Leprol** , v. 79, p. 750-758, 2013.

ALLAM, M.; RIAD, H. Concise review of recent studies in vitiligo, **Qatar Medical Journal**, v. 10, 2013.

AMERIO, P. et al. Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo associated autoimmune diseases. **Eur J Dermatol**, v. 20, p. 354–358, 2010.

ANAYA, J. M. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity, **Autoimmun. Rev.**, v. 13, Issues 4-5, p. 423-426, April/May 2014.

BELLASTELLA, G. et al Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes? **J Endocrinol Invest**, v. 38, n. 6, p. 629-633, June 2015.

BIKLE, D. D.; PILLAI, S. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation. **Endocr Rev**, v. 14, p. 3–19, 1993.

BIZZARO, G.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. **Immunol Res**, v. 61, p. 46-52, 2015.

BOELAERT, K. et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. **Am J Med**, v. 123, n. 183.e1–9, 2010.

BOZKURT, N. C. et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. **Endocr Pract**, v. 19, p. 479-484, 2013.

BROZYNA, A. A. et al. Expression of vitamin D receptor decreases during progression of pigmented skin lesions. **Hum Pathol**, v. 42, p. 618–631, 2011.

CERMAN, A. A. et al. Vitamin D deficiency in Alopecia Areata. **Br J Dermatol**, v. 170, p. 1299–1304, 2014.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.htm>. Acesso em: jul. 2018.

ELHAI, M. et al. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. **Autoimmun Rev**, v. 12, p. 1052–1057, 2013.

ERSOY-EVANS, S. Commentary: Vitamin D and autoimmunity. **JAAD**, v. 62, n. 6, p. 942-944, 2010.

EZZEDINE, K. et al.. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. **Pigment Cell Melanoma Res**, v. 25, n3, p E1-13, maio 2012.

GERSHWIN, M. E. et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. **Hepatology**, v. 42, p. 1194–1202, 2005.

GISONDI, P. et al. Vitamin D serum levels in patients with psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 166, p. 505–510, 2012.

HOLICK, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 18, n. 2, p. 153-165, jun. 2017.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, p. 1911, 2011.

KANNAN, S; LIM, HW. Photoprotection and vitamin D: a review. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 30, n. 2-3, p.137-45, abr.-jun. 2014.

KAWAKAMI, T.; HASHIMOTO, T. Disease Severity Indexes and Treatment Evaluation Criteria in Vitiligo. **Dermatology Research and Practice**, v. 2011, May 2011.

KHURRUM, H.; ALGHAMDI, K. M. The Relationship between the Serum Level of Vitamin D and Vitiligo: a Controlled Study on 300 Subjects. **J Cutan Med Surg**, v. 20, p. 139–145, 2015.

KIVITY, S. et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. **Cell Mol Immunol**, v. 8, p. 243-247, 2011.

KRIEGEL, M. A. et al. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. **Semin Arthritis Rheum**, v. 40, n. 6, p. 512–531, 2011.

LAJEVARDI, V. et al. Vitamin D serum level in vitiligo patients: a case-control study from Iran. **Iran J Dermatol**, v. 17, p. 59-62, 2014.

LI, K. et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. **Br J Dermatol**, v. 167, p. 815–821, 2012.

LIBON, F et al. Sunscreens block cutaneous vitamin D production with only a minimal effect on circulating 25-hydroxyvitamin D. **Arch Osteoporos**, v 12, n 1, p 66, dez. 2017.

MAO, Z. F. et al Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. **Int J Neurosci**, v. 121, p. 121–129, 2011.

MARZANO, A. V. et al. Evidence for vitamin D deficiency and increased prevalence of fractures in autoimmune bullous skin diseases. **Br J Dermatol**, v. 167, n. 3, p. 688-691, Sep. 2012.

MUSCOGIURI, G. et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? **Eur J Clin Nutr**, v. 69, p. 291-296, 2015.

MUSCOGIURI, G. et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. **Eur J Endocrinol**, v. 171, p. R101-R110, 2014.

NALBANT, A. et al. Association of vitamin D insufficiency/deficiency with thyroid artery Doppler ultrasonography in patients with Hashimoto thyroiditis. **Pak J Med Sci**, v. 33, n. 2, p. 295-299, 2017.

NUNES, D.H.; ESSER, L. M. H. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireóide. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 2, p. 241-248, 2011.

PREMAOR, M. O. et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. **J Endocrinol Invest**, v. 31, p. 991-995, 2008.

PREMAOR, M. O.; FURLANETTO, T. W. Hipovitaminose D em Adultos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.50, p. 25-37, 2006.

PRIETL, B. et al. Vitamin D and Immune Function. **Nutrients**, v. 5, p. 2502-2521, 2013.

REICHERT-FARIA, A. et al. Vitiligo - Part 2 - classification, histopathology and treatment. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 5, p. 784-790, 2014.

ROJAS-VILLARRAGA, A. et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. **Autoimmun Rev**, v. 9, p. 229–232, 2010.

ROJAS-VILLARRAGA, A. et al. Introducing polyautoimmunity. Secondary autoimmune diseases no longer exist. **Autoimmun Dis**, 2012.

SALEH, H. M. et al Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 29, p. 34–40, 2013a.

SALEH, H. M. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 29, p. 34–40, 2013b.

SARDU, C. et al. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. **PLoS One**, v. 7, n. 3, p. e32487, 2012.

- SEHRAWAT, M. et al. Correlation of vitamin D levels with pigmentation in Vitiligo patients treated with NBUBV therapy. *ISRN Dermatol* 2014; 2014: 493213.
- SHIN, D. Y. et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J*, v. 55, p. 476-478, 2014.
- SILVA, A. B. **Prevalência de deficiência de vitamina D e análise dos fatores associados em crianças saudáveis do ambulatório de pediatria do HUSM.** 2016. 52p. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.
- SILVERBERG, J. I. et al. A pilot study assessing the role of 25 hydroxyvitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, v. p. 937-941, 2010.
- TAIEB, A. et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*, v. 168, n. 1, p.5-19, 2013.
- TAMER, G. et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, v. 21, p. 891-896, 2011.
- TARLÉ, R. G. et al. Vitiligo - Part 1 - review. *An Bras Dermatol*, v. 89, n. 3, p. 461-470, 2014.
- UPALA S, SANGUANKEO A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, v. 31, n. 4, p. 181-190, jul. 2016.
- USTUN, I et al. Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, v. 22, p. 110–113, 2014.
- VONDRA, K.; STÁRKA, L.; HAMPL, R: Vitamin D and thyroid diseases. *Physiol Res*, v. 64, Suppl. 2, p. S95-S100, 2015.
- VRIJMAN, C. et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol*, v.167, p. 1224-1235, 2012.

XU, X., FU, W. W.; WU, W. Y. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in Chinese patients with vitiligo: a case-control study. **PLoS One**, v. 7, p. e52778, 2012. Disponível em: <10.1371/journal.pone.0052778>. Acesso em: jul. 2018.

YASUDA, T. et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. **Endocrine**, v. 42, p. 739-741, 2012.

YASUDA, T. et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. **Endocrine**, v. 43, p. 230-232, 2013.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: NÍVEIS DE 25 (OH) VITAMINA D EM PACIENTES COM VITILIGO E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES

Pesquisadores responsáveis: Taciana Cappelletti/ Maristela de Oliveira

Instituição/Departamento: UFSM/HUSM – Departamento de Clínica Médica - (55) 3220-0000. Avenida Roraima, 1000, prédio HUSM – Ambulatório de Dermatologia, Ala B, sala 5(cinco), 97105-970 - Santa Maria - RS.

Local da coleta de dados: HUSM – Ambulatório de Dermatologia

Eu, Taciana Cappelletti e Maristela de Oliveira Beck, responsáveis pela pesquisa, NÍVEIS DE 25-HIDROXIVITAMINA D EM PACIENTES COM VITILIGO E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES, convidamos você a participar como voluntário deste nosso estudo.

Esta pesquisa pretende avaliar a prevalência de deficiência de vitamina D e outras doenças autoimunes em pacientes com vitiligo. Acreditamos que ela seja importante porque a monitorização dos níveis de vitamina D pode identificar indivíduos com risco maior para desenvolvimento de outras doenças autoimunes, principalmente doenças da tireoide. Para sua realização, será feito o seguinte: entrevista, revisão do seu prontuário e análise dos dados. Sua participação constará de responder ao questionário que será feito pelos pesquisadores, ter a pele examinada e, se necessário, serão tiradas fotografias da pele. As fotografias possuem a finalidade de registrar o padrão e extensão de suas lesões e não serão divulgadas com seu nome. Também deverá realizar coleta de exames laboratoriais e autorizar que tenhamos acesso a resultados de exames em seu prontuário.

Você pode sentir algum desconforto emocional ao responder perguntas ou momento das fotografias; poderá ainda sentir um desconforto físico mínimo no momento da coleta do exame de sangue para medida da vitamina D. A concordância em participar deste estudo não implica necessariamente modificação de qualquer outro tratamento que venha sendo feito, tampouco a não concordância em participar do estudo irá alterar o tratamento já estabelecido

por seu médico. Os benefícios que esperamos obter com este estudo seria melhorar o acompanhamento de pacientes com vitiligo e tratar mais precocemente as alterações que possam modificar o curso do vitiligo quando presentes.

Durante todo o período da pesquisa você terá a possibilidade de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento. Para isso, entre em contato com algum dos pesquisadores ou com o Comitê de Ética em Pesquisa.

O endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM é Av. Roraima, 1000 - 97105-900 - Santa Maria - RS - 2º andar do prédio da Reitoria. Telefone: (55) 3220-9362 - E-mail: cep.ufsm@gmail.com.

Você tem garantido a possibilidade de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo pela sua decisão.

As informações desta pesquisa serão confidenciais sendo divulgadas, apenas, em eventos ou publicações, sem a identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Também serão utilizadas as imagens/ fotografias, também preservando sua identidade.

O material produzido durante a coleta de dados ficará sob responsabilidade das pesquisadoras responsáveis por este projeto, Profª Dra. Maristela Beck de Oliveira e Taciana Cappelletti, e será armazenado na sala 5, Ala B, Ambulatório de Dermatologia, do Hospital Universitário de Dermatologia, Cidade Universitária, Santa Maria, RS, e, após cinco anos será destruído.

AUTORIZAÇÃO PARA USO DE IMAGEM: Ao concordar em participar da pesquisa, você permitirá que os pesquisadores relacionados neste documento obtenham fotografias de sua pessoa para fins de pesquisa científica/ educacional. O material e as informações obtidas relacionadas poderão ser utilizados em aulas, congressos, eventos científicos, palestras ou periódicos científicos. Porém, você não será identificado por nome ou qualquer outra forma. As fotografias ficarão sob a propriedade dos pesquisadores do estudo e sob sua guarda. Após o período de 5 anos, esses dados serão destruídos.

Os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica, também, garantida indenização pelos pesquisadores em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, nos casos previstos em lei, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Autorização

Eu, _____, após a leitura ou a escuta da leitura deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, estou suficientemente informado, ficando claro para que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade, bem como de esclarecimentos sempre que desejar.

Estou informada da necessidade do uso de minha imagem e AUTORIZO, através do presente termo, os pesquisadores a realizar as fotos que se façam necessárias, sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes. Ao mesmo tempo, libero a utilização destas fotos/imagens para fins científicos e de estudos (livros, artigos, slides e transparências), em favor dos pesquisadores da pesquisa, acima especificados, obedecendo ao que está previsto nas Leis que resguardam os direitos de uso de imagem.

Diante do exposto e de espontânea vontade, expresso minha concordância em participar deste estudo. Expresso também que recebi cópia deste documento.

Assinatura do voluntário

Taciana Cappelletti / Maristela de Oliveira Beck

Santa Maria, _____ de _____ de 20 _____ .

ANEXO B - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto: NÍVEIS DE 25 (OH) VITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES

Pesquisador responsável: Taciana Cappelletti/ Maristela de Oliveira Beck

Instituição/Departamento: UFSM/HUSM – Departamento de Clínica Médica - Dermatologia

Telefone: (55) 3220-0000

Local da coleta de dados: Ambulatório de Dermatologia – HUSM

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos participantes desta pesquisa, cujos dados serão coletados por meio de questionário e revisão de prontuário, no ambulatório de Dermatologia do HUSM. Informam, ainda, que estas informações serão utilizadas, única e exclusivamente, para execução do presente projeto.

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no HUSM - Avenida Roraima, 1000, Ambulatório de Dermatologia, Ala B, sala 5 - 97105-900 - Santa Maria - RS, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade de Taciana Cappelletti e Maristela de Oliveira Beck. Após este período os dados serão destruídos.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em/...../....., e recebeu o número Caae

Santa Maria, _____ julho de 2016

Taciana Cappelletti / Orientadora Maristela de Oliveira Beck

ANEXO C - AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

Universidade Federal de Santa Maria
Hospital Universitário de Santa Maria
Serviço de Dermatologia

**AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL**

Eu, André Avelino Costa Beber, abaixo assinado, responsável pelo ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Santa Maria, autorizo a realização do estudo NÍVEIS DE 25 (OH) VITAMINA D EM PACIENTES COM VITILIGO E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES, a ser conduzido pelos pesquisadores Taciana Cappelletti e Maristela de Oliveira Beck. Fui informado, pelo responsável do estudo, sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na instituição a qual represento.

Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Santa Maria, ____ julho de 2016.

Assinatura e carimbo

ANEXO D- INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Protocolo de Avaliação de Pacientes Com Vitiligo

Data da avaliação: _____/_____/_____ Número do protocolo: _____

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: () Masculino () Feminino

Procedência: _____ Ocupação: _____

Raça: _____ Fototipo de Fitzpatrick: (1) (2) (3) (4) (5) (6)

Fatores de exclusão: () uso de vitamina D oral () alergia a lactose

Vitiligo

Data de diagnóstico: _____ Idade de início do quadro _____

Subtipo: Localizado () Focal () Segmentar () Mucoso

Generalizado () Acrofacial () Vulgar () Misto

Universal ()

Localização / Porcentagem superfície corporal: () face ____ % () periorifical ____ % () MSD ____ % () mao D ____ % () MSE ____ % () Mao E ____ % () MID ____ % () péD ____ % () MIE ____ % () Pé E ____ % () região inguinal/perineal ____ % () dorso ____ % () tórax ____ % () abdome ____ %

VASI: _____

Tratamentos para vitiligo: () sim () não Qual: _____

Medicações VO em uso: _____

Comorbidades: _____

Hipo/hipertireoidismo ()

HF de vitiligo: () sim () não () não sabe

HF de autoimunidade: () sim qual _____ () não () não sabe

Fotoproteção: sim () não () irregular ()

Ingestão na dieta de vitamina D - número de porções de laticínios _____

Data exames laboratoriais : _____

25(OH)vitamina D3 – Valor _____

TSH – Valor _____

FAN – Valor _____

T4livre – Valor _____

Hb – Valor _____

Anti TPO – Valor _____

GJ – Valor _____

Anti Tireoglobulina – Valor _____



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: NÍVEIS DE 25 (OH) VITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES

Pesquisador: Maristela de Oliveira Beck

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58952616.8.0000.5346

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Maria/ Pró-Reitoria de Pós-Graduação e

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.813.490

Apresentação do Projeto:

O projeto se intitula "NÍVEIS DE 25 (OH) VITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES" e se vincula ao CCS.

No resumo do projeto consta o seguinte texto: "O vitiligo é uma doença de etiopatogenia provavelmente autoimune e está associado frequentemente a outras com a mesma origem, como tireoidopatias. Cada vez mais há evidências ligando os níveis de vitamina D com autoimunidade, porém o conhecimento acerca dos níveis de vitamina D e sua relação com o vitiligo é limitado. Estudos sugerem que a monitorização desses níveis poderia identificar indivíduos com risco maior para desenvolvimento de outras doenças autoimunes. Com o objetivo de avaliar a prevalência de hipovitaminose D e outras doenças autoimunes em pacientes com vitiligo, atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Santa Maria, será realizado estudo longitudinal de coorte, com entrevista e revisão de prontuário, e análise dos níveis vitamina D e sua relação com outras variáveis epidemiológicas e presença de outras autoimunidades."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: avaliar a prevalência de hipovitaminose D e outras doenças autoimunes em

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

Bairro: Camobi

CEP: 97.105-970

UF: RS

Município: SANTA MARIA

Telefone: (55)3220-9362

E-mail: cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.813.490

pacientes com vitiligo, atendidos no ambulatório de Dermatologia do HUSM.

Objetivo secundário:

1. Avaliar a prevalência de hipovitaminose D em pacientes com vitiligo e relacionar com a presença de outras doenças autoimunes nesses pacientes.

2. Verificar a associação dos níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo com as seguintes variáveis: fototipo de Fitzpatrick, extensão do vitiligo, história familiar de autoimunidade e fotoproteção adequada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos dessa pesquisa são descritos como o desconforto emocional ao responder perguntas ou momento das fotografias e desconforto físico descrito como mínimo no momento da coleta do exame de sangue para medida da vitamina D.

Os benefícios que se espera é melhorar o acompanhamento de pacientes com vitiligo e tratar mais precocemente as alterações que possam modificar o curso da doença quando presentes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados de modo suficiente.

Recomendações:

Veja no site do CEP - <http://w3.ufsm.br/nucleodecomites/index.php/cep> - na aba "orientações gerais", modelos e orientações para apresentação dos documentos. ACOMPANHE AS ORIENTAÇÕES DISPONÍVEIS, EVITE PENDÊNCIAS E AGILIZE A TRAMITAÇÃO DO SEU PROJETO.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

.

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

Bairro: Camobi

CEP: 97.105-970

UF: RS

Município: SANTA MARIA

Telefone: (55)3220-9362

E-mail: cep.ufsm@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA
DE PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 1.813.490

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_766173.pdf	02/11/2016 19:07:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CORRECAOtermodeconsentimento.pdf	02/11/2016 19:06:42	Maristela de Oliveira Beck	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CORRECAO_projetodepesquisavitdevitiligo.pdf	02/11/2016 19:06:05	Maristela de Oliveira Beck	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_instit.jpg	18/08/2016 00:18:03	Maristela de Oliveira Beck	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confidencialidade.pdf	18/08/2016 00:08:41	Maristela de Oliveira Beck	Aceito
Outros	folhasiecontinuacao.pdf	18/08/2016 00:07:48	Maristela de Oliveira Beck	Aceito
Outros	folhasie.pdf	18/08/2016 00:06:51	Maristela de Oliveira Beck	Aceito
Outros	autorizacao_institucional_verso.pdf	18/08/2016 00:05:13	Maristela de Oliveira Beck	Aceito
Outros	autorizacao_institucional.pdf	18/08/2016 00:04:29	Maristela de Oliveira Beck	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_escaneada.pdf	18/08/2016 00:00:26	Maristela de Oliveira Beck	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTA MARIA, 09 de Novembro de 2016

Assinado por:
CLAUDEMIR DE QUADROS
(Coordenador)

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

Bairro: Camobi

CEP: 97.105-970

UF: RS

Município: SANTA MARIA

Telefone: (55)3220-9362

E-mail: cep.ufsm@gmail.com