UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES

INVESTIGAÇÃO DOS NÍVEIS DE 25 (OH) D E SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO

ARACAJU - SE
2019

DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES

INVESTIGAÇÃO DOS NÍVEIS DE 25 (OH) D E SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO

Defesa de dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para conclusão do Mestrado em Ciências da Saúde.
Orientador: Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo
Coorientador: Prof. Dr. Pedro Dantas Oliveira

ARACAJU- SE
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Meneses, Daniele de Vasconcelos Cerqueira

M543i Investigação dos níveis de 25 (OH) D e suplementação de vitamina D3 em pacientes com vitiligo. / Daniele de Vasconcelos Cerqueira Meneses ; orientador Adriano Antunes de Souza Araújo ; coorientador Pedro Dantas Oliveira. – Aracaju, 2019.

105 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2019.

1. Vitiligo. 2. Vitamina D. 3. Suplementos nutricionais. 4. Ensaio clínico. I. Araújo, Adriano Antunes de Souza, orient. II. Oliveira, Pedro Dantas, coorient.. III. Título.

CDU 616.5-003.829

CRB-7: RJ 6470

DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES

INVESTIGAÇÃO DOS NÍVEIS DE 25 (OH) D E SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D3 EM PACIENTES COM VITILIGO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como um requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: _____/_____/_____

_____

Orientador: Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo

Universidade Federal de Sergipe

_____

1º Examinador: Prof. Dr. Márcio Roberto Viana dos Santos

Universidade Federal de Sergipe

_____

2º Examinador: Prof. Dr. Cláudio Moreira de Lima

Universidade Federal de Sergipe/Lagarto

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade única de conseguir ingressar no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde e de conseguir finalizar e fechar esse ciclo.

A presente dissertação só existe por causa do apoio de várias pessoas e não posso deixar de agradecer em primeiro lugar ao meu orientador Professor Doutor Adriano Antunes de Souza Araújo, que me deu essa oportunidade de estudar um assunto que sou fascinada, por toda a paciência, ensinamentos, correções e empenho com que sempre me orientou neste trabalho, sou grata a Deus pela sua vida, deixo registrado aqui meu MUITO OBRIGADA!.

Desejo agradecer igualmente ao meu co-orientador Professor Doutor Pedro Dantas Oliveira que além de me orientar foi o médico responsável pelo estudo clínico piloto e que com muita dedicação conduziu o estudo até o final. Obrigada também ao Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e residentes de dermatologia.

Quero agradecer a minha família em especial meu esposo Leandro por todo apoio incondicional e retaguarda, meus pais Jorge e Ana que sempre me motivaram e apoiaram em toda minha trajetória acadêmica, as minhas irmãs Juliana e Nívia pelo apoio e incentivo. Não existe palavras que sejam suficientes para descrever o tamanho da minha gratidão por tudo que vocês fizeram por mim.

Desejo agradecer a todos os meus colegas do Mestrado da turma 2017, obrigada por todo apoio e incentivo nos momentos de angústia em que passamos. Agradeço a todos que componhem o Left em especial ao meu grupo de pesquisa nas pessoas de Isabella, Vanina, Cristiane, Milena, Carolina, Juliana e Isla, obrigada por toda ajuda, sem vocês eu não conseguiria executar todo o trabalho. Agradeço ao estatístico Ikaro por toda paciência e dedicação. Agradeço também a minha amiga Priscila Lima por todos os conselhos e ajuda. Muito obrigada!

Agradeço a Fármacos na pessoa do Professor Doutor Cláudio Moreira de Lima por fornecer as medicações para que o estudo clínico piloto fosse realizado. Muito obrigada! Obrigada ao LAMAC por todo suporte nas análises.

Muito obrigada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe por toda plataforma de ensino, estrutura e professores excelentes. Muito obrigada a Secretaria do Programa pela paciência em tirar dúvidas e empenho em todos os processos.

Por fim agradeço a todas as pessoas envolvidas que contribuiram direta e indiretamente nesse trabalho. Muito obrigada.

CERQUEIRA-MENESES, D. V. Investigação dos níveis de 25 (OH) D e suplementação de vitamina D3 em pacientes com vitiligo. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju.

RESUMO

Vitiligo é uma doença caracterizada por manchas despigmentadas com diferentes formas e tamanhos bem demarcados. É causado pela destruição de melanócitos funcionais na epiderme, sendo considerado um transtorno autoimune. Dentre os tratamentos utilizados no vitiligo a vitamina D tem papel no aumento da imunidade inata associado a regulação profusa da imunidade adquirida, aumenta a atividade da tirosinase e melanogênese através do receptor vitamina D (VDR) em melanócitos. Esse trabalho objetivou a realização de um estudo transversal que consiste em investigar os níveis de 25 (OH) D de pacientes diagnósticados com vitiligo comparando com indivíduos saudáveis e um ensaio clínico piloto de suplementação de vitamina D3 em pacientes com vitiligo voluntários do ambulatório de dermatologia do HU-UFS. Foi realizada uma revisão narrativa sobre a relação da vitamina D com o vitiligo onde foi feita uma busca nas bases de dados: Pubmed, Web of Science, Scopos e Lilacs publicados até maio de 2019. Para o estudo transversal, 61 indivíduos ingressaram, em que foi realizado coleta sanguínea para verificação dos níveis de 25 (OH) D, determinação da pigmentação da pele e área de superfície corporal afetada. Para o ensaio clínico piloto ingressaram 12 pacientes diagnosticados com vitiligo, onde foram divididos em dois grupos: grupo A que recebeu 35000 UI/dia de vitamina D3 e grupo B que recebeu o placebo. A suplementação de vitamina D3 durou 6 meses. Na análise estatística foi utilizado teste Exato de Fisher e teste Qui-Quadrado; Monte-Carlo; teste de Mann-Whitney; correlação de Spearman e ANOVA bivariada. A amostra do estudo transversal consistiu em 68,8% mulheres e 31,2% homens no grupo vitiligo e 75,9% mulheres e 24,1% homens no grupo controle. A média dos níveis de 25 (OH) D 32,1 ng/mL e 33,7 ng/mL no grupo vitiligo e controle respectivamente. No estudo clínico piloto, 83,3% dos pacientes eram do sexo feminino e 17,7% pacientes do sexo masculino. A média dos níveis de 25 (OH) D, após 90 dias de tratamento, foi de 78,6 ng/mL e 39,5 ng/mL no grupo A e B, respectivamente. A média do IRM após 90 dias de tratamento foi de 32,7%e 12,5% no grupo A e B, respectivamente. Não encontramos diferença estatística nos níveis de 25 (OH) D dos pacientes com vitiligo quando comparados com indivíduos saudáveis. Os níveis de 25 (OH)

D aumentaram no grupo A. Houve estabilização na pigmentação dos pacientes que receberam a vitamina D3.

Palavras-chaves: Ensaio clínico. Vitiligo. Vitamina D. Suplementos Nutricionais. Estudos Transversais.

CERQUEIRA-MENESES, D. V. Investigation of 25 (OH) D levels and vitamin D3 supplementation in vitiligo patients. 2019. Dissertation (Master in Health Sciences) - Postgraduate in Health Sciences, Federal University of Sergipe, Aracaju.

ABSTRACT

Vitiligo is a disease characterized by unpigmented spots with different well-demarcated shapes and sizes. It is caused by the destruction of functional melanocytes in the epidermis and is considered an autoimmune disorder. Among the treatments used in vitiligo, vitamin D plays a role in increasing innate immunity associated with profound regulation of acquired immunity, increasing tyrosinase activity and melanogenesis through the vitamin D receptor (VDR) in melanocytes. This study aimed to conduct a cross-sectional study to investigate the 25 (OH) D levels of patients diagnosed with vitiligo compared with healthy individuals and a pilot clinical trial of vitamin D3 supplementation in patients with vitiligo volunteers from the dermatology outpatient clinic. HU-UFS. A narrative review was performed on the relationship between vitamin D and vitiligo where a search was performed in the databases Pubmed, Web of Science, Scopos and Lilacs published until May 2019. For the cross-sectional study, 61 individuals entered, in which Blood collection was performed to verify 25 (OH) D levels, determination of skin pigmentation and affected body surface area. The pilot clinical trial included 12 patients diagnosed with vitiligo, where they were divided into two groups: group A receiving 35000 IU / day vitamin D3 and group B receiving placebo. Vitamin D3 supplementation lasted 6 months. Statistical analysis used Fisher's exact test and Chi-square test; Monte Carlo; Mann-Whitney test; Spearman correlation and bivariate ANOVA. The cross-sectional study sample consisted of 68.8% women and 31.2% men in the vitiligo group and 75.9% women and 24.1% men in the control group. The mean 25 (OH) D levels were 32.1 ng / mL and 33.7 ng / mL in the vitiligo and control group respectively. In the pilot clinical study, 83.3% of the patients were female and 17.7% male. The mean 25 (OH) D levels after 90 days of treatment were 78.6 ng / mL and 39.5 ng / mL in group A and B, respectively. The average MRI after 90 days of treatment was 32.7% and 12.5% in group A and B, respectively. We found no statistical difference in the 25 (OH) D levels of vitiligo patients compared to healthy subjects. Levels of 25 (OH) D increased in group A. Pigmentation stabilized in patients receiving vitamin D3.

Keywords: Clinical trial. Vitiligo Vitamin D. Nutritional Supplements. Cross-sectional studies.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ensaios clínicos com suplementação de vitamina D em doenças autoimunes. 34
Tabela 2: Estudos que avaliaram os níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo. 45
Tabela 3: Estudos com suplementação de vitamina D em pacientes com vitiligo. 52
Tabela 4: Estudos que avaliaram os polimorfismos do VDR. 55
Tabela 5: Dados sociodemográficos dos grupos vitiligo e controle. 59
Tabela 6: Dados clínicos dos pacientes com vitiligo. 61
Tabela 7: Resultados das medidas do tempo da doença, índice melanina, Vitiligo Extent Score (VES) e Índice Relativo de Melanina (IRM). 62
Tabela 8: Dados sociodemográfico dos participantes do ensaio clínico. 68
Tabela 9: Médias das variáveis estudadas com ANOVA bivariada avaliando diferença por grupo, momento e a interação entre grupo e momento nos tempos (0, 90 e 180 dias). 71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma metodológico. 25
Figura 2: Ilustração do Vitiligo Extent Score - VES. 23
Figura 3: Ilustração do uso da sonda Mexameter. 24
Figura 4: Fluxograma Metodológico 26
Figura 5: Estrutura eletroquímicas do colecalciferol e ergosterol. 30
Figura 6: Média dos níveis de 25 (OH) D entre os grupos. 60
Figura 7: Correlação entre a área de superfície corporal afetada e as dosagens de vitamina D do grupo vitiligo. 62
Figura 8: Correlação entre o Índice Relativo de Melanina com os níveis de 25 (OH) D. 63
Figura 9: Características bioquímicas dos pacientes nos tempos (0, 90 e 180 dias). 70
Figura 10: Análise da variância das médias dos níveis de 25 (OH) D, VES e IRM nos tempos 0, 90 e 180 dias. 72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Valores de Referência da 25 (OH) D. 24
Quadro 2: Valores de referência dos parâmetros bioquímicos. 27

LISTA DE ABREVEATURAS

1,25 (OH)2 D - Calcitriol

25 (OH) D - 25-hidroxivitamina D

VES - Vitiligo Extent Score

IRM - Índice Relativo de Melanina

PUVA - Psolareno + Ultravioleta A

VDR - Vitamin D Receptor

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

UVB - Ultravioleta B

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

VETI - Vitiligo Extent Tensity Index

VASI – Vitiligo Area Scoring Index

BSA - Body Surface Area

HPLC - High Performance Liquid Chromatography

CAT - Catalase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 18

2 OBJETIVOS 21

2.1 Objetivo Geral 21

2.2 Objetivos Específicos 21

4 CASUÍSTICA E MÉTODO 23

4.1 Revisão Narrativa 23

4.2 Estudo Transversal 23

4.2.2 Critérios de Inclusão 23

4.2.3 Critérios de Exclusão 23

4.2.1 Delineamento Experimental 24

4.2.4 Local da Pesquisa 24

4.2.5 Métodos do Estudo Transversal 24

4.2.6 Mensuração da Área de Superfície Corporal Afetada 25

4.2.7 Avaliação da Pigmentação da pele 24

4.2.8 Análise dos níveis de 25 (OH) D 24

4.3 Estudo clínico 24

4.3.1 Delineamento Experimental 24

4.3.2 Local da Pesquisa do estudo clínico 25

4.3.3 Métodos do Estudo Clínico 25

4.3.4 Mensuração da Área de Superfície Corporal Afetada 26

4.3.5 Avaliação da pigmentação da pele 26

4.3.6 Análise dos níveis de 25(OH) D 27

4.3.7 Avaliação dos sinais de toxicidade através de parâmetros bioquimicos 27

4.4 Aspectos Éticos 27

4.5 Análise estatística dos dados 28

5 CAPÍTULO I 30

5.1 REVISÃO NARRATIVA.....30

RELAÇÃO DA VITAMINA D COM O VITILIGO 30

5.1.1 Vitamina D 30

5.1.2 Relação da vitamina D com as doenças autoimunes 32

5.1.3 Vitiligo.....39

5.1.4 Níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo.....43

5.1.5 Suplementação de Vitamina D em pacientes com vitiligo 50

5.1.6 Polimorfismos do VDR no vitiligo.....53

5.1.7 Conclusão 57

6.1 RESULTADOS DO ESTUDO TRANSVERSAL.....58

6.2 DISCUSSÃO DO ESTUDO TRANSVERSAL 64

6.3 CONCLUSÃO DO ESTUDO TRANSVERSAL 67

7 CAPÍTULO III 68

7.1 RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO PILOTO.....68

7.2 DISCUSSÃO DO ESTUDO CLÍNICO PILOTO.....73

7.3 CONCLUSÃO DO ESTUDO CLÍNICO PILOTO 75

PERSPECTIVAS FUTURAS.....76

ANEXO I 87

ANEXO II.....94

APÊNDICE I.....95

APÊNDICE II 99

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Vitiligo é uma doença caracterizada por manchas despigmentadas com diferentes formas e tamanhos bem demarcados. É causado pela destruição de melanócitos funcionais na epiderme, sendo considerado um transtorno autoimune que afeta 1 a 4% da população mundial, sem distinção de gênero (ALGHAMDI; KUMAR; MOUSSA et al., 2013).

O defeito intrínseco nos melanócitos pode ser o gatilho para o desenvolvimento da doença. O melanócito sofre um estresse oxidativo provocando uma resposta inflamatória local e ativação de processos imunes inatos, que, em indivíduos com predisposição genética, geram respostas imunes citotóxicas específicas para melanócitos (PICARDO; DELL'ANNA; EZZEDINE et al., 2015).

A fisiopatologia do vitiligo é controversa, entretanto vários estudos sugerem que a interação de múltiplos fatores, como desequilíbrio genético, neural, oxidante-antioxidante, bioquímico e autoimunidade, podem induzir o vitiligo (HASSAN; BHAT; MAJID et al., 2019).

Luz; Santos; Partata et al. (2014) admitem que a teoria autoimune parece ser a mais aceitável, já que existe a destruição de melanócitos, secundária à autoanticorpos, onde existe grande número de linfócitos T citotóxicos específicos para antígenos melanócitos no vitiligo, explicando assim um ataque direto e específico aos melanócitos.

Dentre as possíveis causas para o vitiligo podemos citar a deficiência de vitamina D e apesar de ser chamada de vitamina é um hormônio esteróide que gera uma ampla gama de respostas biológicas. Sua forma ativa é o calcitriol (1,25 (OH)2 D), e estima-se que cerca de 10% dos genes humanos são direta e/ou indiretamente responsivos à vitamina D (FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013).

O efeito da vitamina D no sistema imunológico resulta em aumento da imunidade inata associado a regulação profusa da imunidade adquirida, o que demonstra uma relação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes como diabetes melitus insulino dependente, esclerose múltipla, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico e doença inflamatória intestinal (MARQUES; DANTAS; FRAGOSO et al, 2010).

A 1,25 (OH)2 D tem importante papel imunorregulatório autócrino em várias células do sistema imunológico. Quando em situações de baixas concentrações de 25 (OH) D, o sistema imunológico contribui para o desenvolvimento de células T autorreativas e a síntese de interleucinas pró-inflamatórias (IL-12, interferon gama), aumentando o risco de

desenvolvimento de doenças autoimunes como diabetes melito tipo 1, artrite reumatoide, esclerose múltipla e doenças inflamatórias intestinais (CASTRO, 2011).

Vários estudos verificam os níveis de 25 (OH) D, porém não utilizam ferramentas que auxiliam na mensuração da área de superfície afetada pelas lesões de vitiligo, a exemplo do *Vitiligo Extent Score*, índice de melanina das lesões e tempo de desenvolvimento da doença correlacionando com os níveis baixos de 25 (OH) D que esses estudos demonstram (BEHESHTI; GHADAMI; BARIKANI et al., 2014; DOSS; EL-RIFAIE; GOHARY et al., 2015; TACKCI; TEKI; ERTUGRUL et al., 2015; ZHANG; WANG; WANG et al., 2017).

A correlação entre essas variáveis (área de superfície corporal afetada, índice de melanina das lesões, tempo de desenvolvimento da doença, níveis de 25 (OH) D) pode apontar para uma possível causa e melhor entendimento da fisiopatologia do vitiligo. A conexão desses fatores indicam o caminho para um tratamento que tenha resposta mais eficiente e mais rápida na repigmentação dessas lesões.

Sendo assim, surge o interesse em evidenciar o papel da vitamina D na atividade da doença, na repigmentação das lesões existentes e na prevenção de novas lesões, tendo em vista que o tratamento convencional (corticoesteróide tópico, fotoquimioterapia com componentes psoralênicos – PUVA, terapia oral ou tópica com psoralenos), não tem uma resposta padrão em todos os pacientes. Existe a relevância em tratar o assunto porque encontram-se publicados poucos estudos que avaliem a eficácia do uso da vitamina D quando se refere a repigmentação em prol do tratamento de lesões causadas pelo vitiligo. Esses estudos levantam evidências de que a deficiência da vitamina D compõe parte da etiopatogenia do vitiligo porém faz-se necessário mais estudos que investiguem níveis baixos de 25 (OH) D na patogênese do vitiligo (FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013; HASSAN; BHAT; MAJID et al., 2019; WATABE; YAMASAKI; ASANO et al., 2018; UPALA e SANGUANKEO, 2016).

Dessa forma os objetivos principais desse estudo foram analisar os níveis séricos de 25 (OH) D como sendo um fator para o tratamento do vitiligo comparando os níveis de pacientes com vitiligo com um grupo controle saudável. Além disso, avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes com vitiligo comparando com um grupo placebo para verificação da eficácia da vitamina D na repigmentação das lesões causadas pelo vitiligo.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar os níveis séricos de 25 (OH) D em pacientes com vitiligo e os efeitos da suplementação de vitamina D3 na repigmentação das lesões do vitiligo.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar revisão narrativa sobre o papel da vitamina D e os efeitos da suplementação oral de vitamina D em doenças autoimunes e especificamente no vitiligo;
- Caracterizar o perfil sociodemográfico dos sujeitos participantes;
- Comparar os níveis séricos de 25 (OH) D dos pacientes com vitiligo e controles saudáveis;
- Correlacionar os níveis de 25 (OH) D com a superfície corporal afetada pelo vitiligo;
- Investigar os efeitos da suplementação oral de vitamina D3 na repigmentação das lesões do vitiligo.

MATERIAL E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Revisão Narrativa

Foi realizada uma revisão narrativa sobre a vitamina D, relação da vitamina D com doenças autoimunes, níveis de 25 (OH) D em pacientes com vitiligo, suplementação de vitamina D, vitiligo e polimorfismos do VDR.

Como critérios de inclusão foram incluídos estudos escritos na lígua inglês, estudos clínicos de suplementação de vitamina D em pacientes com doença autoimune, suplementação de vitamina D em pacientes com vitiligo; estudos transversais que investigaram os níveis de 25 (OH) D em pacientes com vitiligo; estudos transversais que investigaram os polimorfismos do VDR em pacientes com vitiligo.

A pesquisa dos estudos transversais e clínicos foi feita nas bases de dados: Pubmed, Web of Science, Scopus e Lilacs publicados de 2010 até 2019, resultando numa amostra final de 47 artigos.

4.2 Estudo Transversal

4.2.2 Critérios de Inclusão

Pacientes diagnosticados com vitiligo provenientes do ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da UFS.

4.2.3 Critérios de Exclusão

- Indivíduos que apresentem outra doença dermatológica (psoríase, acne, etc.) e/ou alguma deficiência física ou mental;
- Suplementação de vitamina D;
- Pacientes com idade inferior a 18 anos;
- Pacientes com distúrbios hepáticos, renais, ósseos e metabólicos porque podem interferir no metabolismo da vitamina D.

4.2.1 Delineamento Experimental

O estudo transversal teve objetivo de avaliar os níveis séricos de 25 (OH) D correlacionando com o índice relativo de melanina e a superfície corporal afetada de pacientes com vitiligo. Os níveis de 25 (OH) D foram comparados com voluntários saudáveis.

4.2.4 Local da Pesquisa

A coleta dos dados se deu no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Esse estudo foi registrado na plataforma virtual de acesso livre de registros de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos “Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos” (ReBEC).

4.2.5 Métodos do Estudo Transversal

Os pacientes que ingressaram na pesquisa foram diagnosticados clinicamente pelo Prof. Dr. Pedro Dantas Oliveira, após o diagnóstico foi realizado um histórico detalhado através de um questionário sociodemográfico (APÊNDICE I) a fim de caracterizar a amostra do estudo com questões envolvendo as doenças autoimunes associadas, como tireoide ou diabetes, história familiar de vitiligo, uso de qualquer medicamento, local e padrão das lesões, estabilidade ou progressão de lesões foram questionados. Os indivíduos que aceitaram participar do estudo foi coletado dados pessoas e questionados a respeito do tempo de exposição ao sol diariamente e se fazem uso de algum tipo de proteção solar.

Para o estudo transversal participaram 32 pacientes com vitiligo e 29 indivíduos saudáveis. Essa amostra foi por conveniência a partir da população atendida no Serviço de Dermatologia do Hospital Universtário da Universidade Federal de Sergipe de junho de 2018 a junho de 2019.

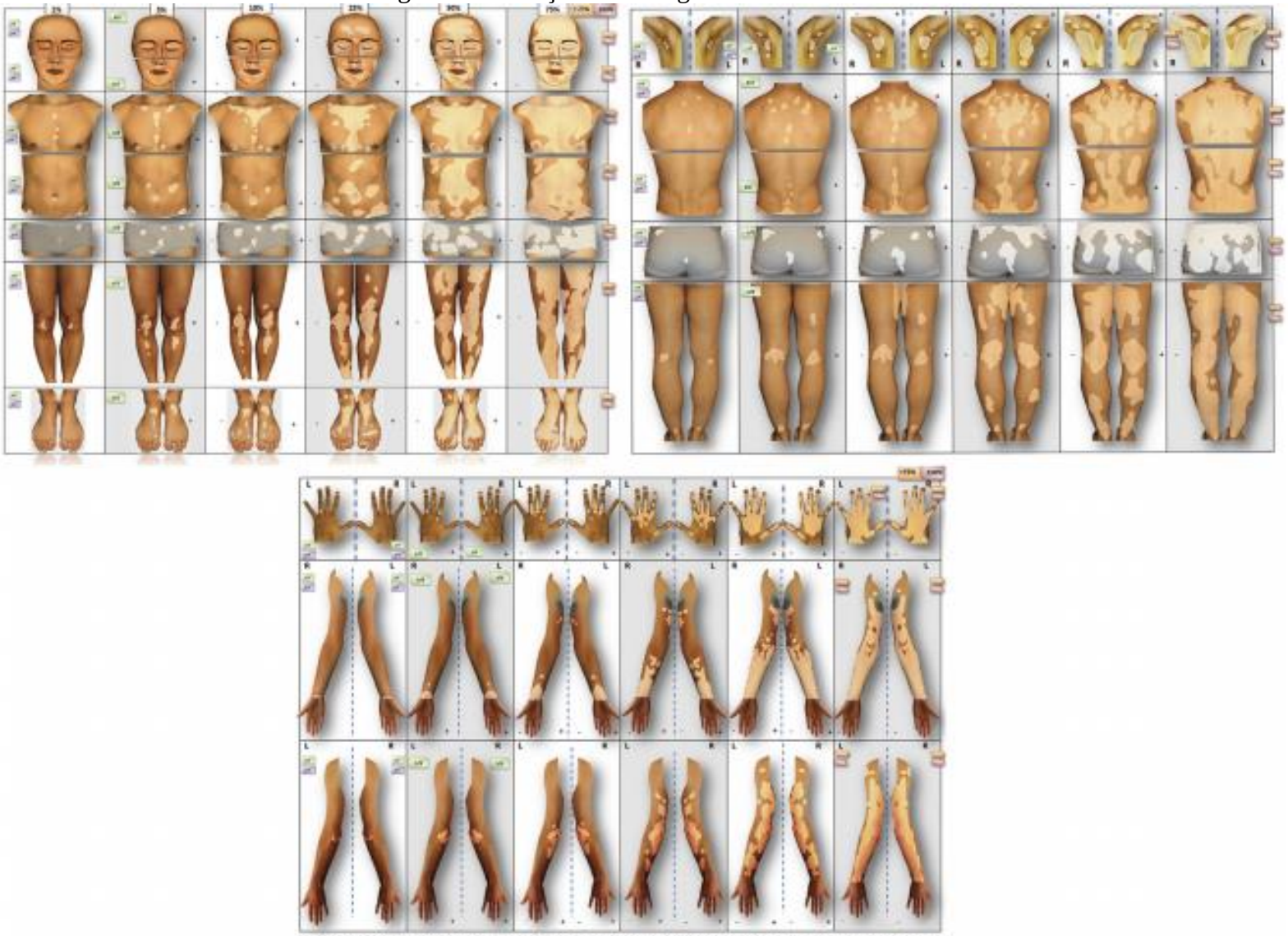
Figura 1: Fluxograma metodológico.

4.2.6 Mensuração da Área de Superfície Corporal Afetada

A área de superfície corporal afetada com vitiligo foi mensurada pelo VES (*Vitiligo Extent Score*), que consiste em um instrumento de fácil utilização, sendo considerado uma ferramenta promissora nos ensaios clínicos e na prática diária (GEEL et al, 2016). Essa avaliação foi realizada a cada três meses na consulta dos pacientes no ambulatório de dermatologia. Os pacientes foram convidados a mostrar o local do corpo na posição em que seja possível avaliar a lesão e específica para que o avaliador possa marcar as lesões no VES.

A Figura 2 demonstra as áreas do corpo que devem ser marcadas conforme a quantidade de lesões que o paciente pode apresentar.

Figura 2: Ilustração do Vitiligo Extent Score - VES.



4.2.7 Avaliação da Pigmentação da pele

A pigmentação da pele foi avaliada através do aparelho MPA Systems - Multi Probe Adapter combinado com a sonda Mexameter® MX 18c (Courage + Khazaka electronic GmbH, MPA 580 dual, Cologne, Germany) para medir os índices de melanina e eritema. Este parâmetro foi medido de forma indireta por um método ótico, sem contato físico com a pele que consiste na emissão de um feixe de luz a partir de uma fonte e da sua recepção em um receptor de luz. As variações na transmitância e a profundidade da penetração da luz na parte da pele estudada geram curvas em tempo real. O índice de melanina é calculado automaticamente das intensidades de luz absorvida e refletida em 880 nm.

A depender da região a ser analisada a medição é realizada através da aplicação de uma sonda na superfície da pele a uma pressão constante. Os pacientes foram orientados a ficar na posição adequada à análise, o investigador fez o posicionamento da sonda junto à pele saudável e na área das manchas mais expressivas do paciente, o índice de melanina foi lido no centro das lesões selecionadas. Conforme mostra a Figura 3.

Figura 3: Ilustração do uso da sonda Mexameter.

Para eliminar as diferenças regionais de cor da pele, calculamos o índice relativo de melanina que representa a proporção de pigmentação no local da lesão em relação à da pele normal disposta simetricamente. O IRM foi calculado da seguinte forma:

$$\text{IRM (\%)} = \frac{\text{Índice de melanina da lesão}}{\text{Índice de melanina da pele saudável}} \times 100$$

4.2.8 Análise dos níveis de 25 (OH) D

A análise dos níveis de 25-hidroxi-vitamina D foi feita por uma coleta de sangue (5 mL) dos pacientes em tubos EDTA os quais receberam identificação específica e foram armazenados em gelo para centrifugação e análise pelo método de eletroquimioluminescência em laboratório especializado. O paciente foi orientado a comparecer ao dia agendado da consulta com o dermatologista para coleta de sangue. Abaixo o quadro mostra os valores de referência do utilizado *Elecsys Vitamin D total II da Roche Diagnostics*.

Quadro 1: Valores de Referência da 25 (OH) D.

VALORES DE REFERÊNCIA DA 25 (OH) D		
	Valores em ng/mL	**Valores em nmol/mL**
SUFICIENTES	≥ 30 ng/mL	≥ 75 nmol/L
INSUFICIENTES	<30 - > 20 ng/mL	< 75 nmol/L - > 50 nmol/L
DEFICIENTES	≤20 ng/mL	≤ 50 nmol/L

4.3 Estudo clínico

4.3.1 Delineamento Experimental

Os pacientes que ingressaram na pesquisa foram diagnosticados clinicamente pelo Prof. Dr. Pedro Dantas Oliveira. A segunda etapa do estudo compreendeu um estudo clínico piloto para avaliação dos efeitos da suplementação com vitamina D em pacientes com vitiligo. Esse estudo foi randomizado, controlado por placebo, triplo cego, envolvendo três investigadores que atuaram da seguinte forma: Investigador 1 (responsável pela avaliação dos sujeitos e

mensuração de todas as variáveis, antes e após o tratamento), Investigador 2 (realizou a dispensação do medicamento) e Investigador 3 (responsável pela análise estatística dos dados tabulados).

A distribuição aleatória foi feita por meio de envelopes opacos selados, contendo as letras A e B. O grupo A recebeu a vitamina D3 e o grupo B recebe o placebo. A distribuição aleatória dos sujeitos foi realizada na proporção de 1:1, a fim de garantir proporcionalidade do número de sujeitos alocados nos dois grupos.

O paciente não soube em qual grupo estava inserido (vitamina D3 ou placebo), bem como o investigador 1 e o investigador 3 também não souberam o tratamento recebido pelo paciente. Este procedimento garantiu que o estudo clínico fosse triplamente encoberto. Uma quarta pessoa soube exatamente em quais grupos os participantes estavam alocados.

4.3.2 Local da Pesquisa do estudo clínico

A coleta dos dados se deu no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Esse estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) número do parecer: 3.475.617 e foi registrado na plataforma virtual de acesso livre de registros de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos “Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos” (ReBEC).

4.3.3 Métodos do Estudo Clínico

O estudo clínico iniciou em setembro de 2018 e finalizou em agosto de 2019, ao ingressarem na pesquisa, foi realizado um histórico detalhado pelo investigador onde foi aplicado um questionário sociodemográfico (APÊNDICE I) a fim de caracterizar a amostra do estudo. Um histórico envolvendo as doenças autoimunes associadas, como tireoide ou diabetes, história familiar de vitiligo, uso de qualquer medicamento, local e padrão das lesões, estabilidade ou progressão de lesões foram questionados.

Participaram do ensaio clínico piloto um total de 12 participantes divididos em dois grupos: grupo A (vitamina D3) e grupo B (placebo). O grupo A que recebeu tratamento oral com 35000 UI/dia de vitamina D3 após o café da manhã durante 6 meses. O tratamento padrão não foi alterado. Todos os pacientes foram orientados a ingerir 2,5 L de líquido por dia durante

6 meses, a dose e o tempo de tratamento foram baseados no estudo de Finamor; Sinigaglia-Coimbra; Neves et al. (2013).

Figura 4: Fluxograma Metodológico

Os tratamentos foram disponibilizados aos pacientes por prescrição médica com frascos idênticos, de coloração opaca devidamente rotulados e codificados (ANVISA, 2017). Os mesmos receberam orientações específicas sobre a utilização e armazenamento do medicamento. Os pacientes receberam acompanhamento mensal para avaliação das variáveis. Após o término da pesquisa, todos os pacientes receberam o mesmo tratamento específico para o vitiligo disponibilizado no ambulatório de dermatologia.

A medicação utilizada foi a Vitamina D3 de origem da China, Lote do Fabricante: B-1-51-M180712.

4.3.4 Mensuração da Área de Superfície Corporal Afetada

A área de superfície corporal afetada com vitiligo foi mensurada como previamente descrito no item 4.2.6.

4.3.5 Avaliação da pigmentação da pele

A pigmentação da pele foi avaliada como descrito anteriormente no item 4.2.7.

4.3.6 Análise dos níveis de 25(OH) D

A análise dos níveis de 25 (OH) D foi realizada como descrito no item 4.2.8.

4.3.7 Avaliação dos sinais de toxicidade através de parâmetros bioquimicos

Para avaliação de sinais de toxicidade, avaliamos cálcio sérico, albumina, uréia sérica e creatinina. Abaixo o quadro mostra os valores de referência e os métodos adotados pelo estudo.

Quadro 2: Valores de referência dos parâmetros bioquímicos.

	VALORES DE REFERÊNCIA	**MÉTODO**
CÁLCIO SÉRICO	8,8 a 11,0 mg/dL	ArsernazoIII
ALBUMINA	Adultos 3,5 a 5,0 g/dL > 60 anos 3,4 a 4,8 g/dL	Verde Bromocresol
URÉIA SÉRICA	14 a 45 mg/dL	Cinético U.V
CREATININA	Mulher 0,53 a 1,0 mg/Dl Homem 0,70 a 1,20 mg/dL	Clorimétrico

4.4 Aspectos Éticos

Para o desenvolvimento desta pesquisa, foram aplicados os princípios éticos, sendo este estudo aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) número do parecer: 3.475.617, bem como para o Núcleo de Educação Permanente (NEP) do Hospital Universitário para ingresso ao ambulatório de dermatologia. A cópia do parecer está em anexo a essa dissertação (ANEXO I).

Os termos da Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde sobre pesquisas envolvendo seres humanos foram respeitados, assim como as normas e resoluções advindas do Grupo Mercado Comum (GMC) Nº129/96, obedecendo à Lei 6.360 (23 de setembro de 1976), em especial o Art. 76, regulamentada pelo Decreto Nº 79.094 (05 de janeiro de 1977).

Foram respeitadas as boas práticas de pesquisa, assim como a regulamentação para a realização de pesquisa clínica, legislada pela ANVISA, em 05 de junho de 2008. Este estudo

seguirá os protocolos necessários para atender o paciente e seus familiares, respeitando-os quanto à autonomia e defendendo-os em sua vulnerabilidade. Todos os pacientes envolvidos na pesquisa foram informados dos objetivos, e após a leitura e explicações apresentadas, caso concordem, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE em duas vias (APÊNDICE II).

4.5 Análise estatística dos dados

As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa percentual. As variáveis contínuas foram descritas por meio de média e desvio padrão. As associações entre variáveis categóricas foram testadas por meio do teste Exato de Fisher e teste Qui-Quadrado com simulações de Monte-Carlo. As diferenças nas medidas de tendência central foram testadas por meio do teste de Mann-Whitney. As correlações entre variáveis contínuas foram testadas por meio da correlação de Spearman. Para avaliar se a 25 (OH) D, VES e IRM apresentaram alguma diferença por grupo, momento e a interação entre grupo e momento foi utilizada ANOVA bivariada. O nível de significância utilizado foi de 5% e o software utilizado foi o R Core Team 2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 CAPÍTULO I

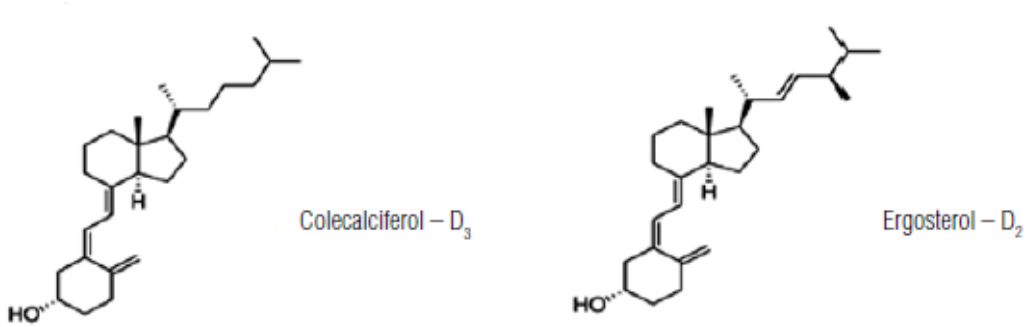
5.1 REVISÃO NARRATIVA

RELAÇÃO DA VITAMINA D COM O VITILIGO

5.1.1 Vitamina D

A vitamina D apresenta-se de duas formas, o ergosterol de origem vegetal, e o colecalciferol de origem animal. A principal fonte de vitamina D é a endógena que também podemos obter através de dieta de alimentos ricos em colecalciferol ou ergosterol ou suplementação dietética e diferem por apresentar um carbono a mais, um grupo metil extra e uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23. O ergocalciferol apresenta baixa capacidade para converter-se em 25 (OH) D em comparaçãp com o colecalciferol (BARRAL, 2009; CASTRO, 2011; SALEH; FATTAH; HAMZA, 2013).

Figura 5: Estrutura eletroquímicas do colecalciferol e ergosterol.



Fonte: CASTRO, 2011

O processo de síntese das moléculas do grupo vitamina D se inicia nas camadas profundas da epiderme, onde fica armazenado o 7-deidrocolesterol (7-DHC), localizado na camada bilipídica das membranas celulares. Para que as concentrações de 7-DHC sejam adequadas, é necessário que a enzima 7-deidrocolesterol-redutase (DHCR7), converta o 7-DHC em colesterol (CASTRO, 2011).

A vitamina D que circula no sangue está ligada a uma proteína (*DBP, vitamin D binding protein*), embora uma pequena fração de 10-15% esteja ligada à albumina. A DBP também é conhecida como componente específico do grupo (GC) - globulina, é o principal transportador

proteico da vitamina D, sendo responsável pelo transporte de 85-90% de toda a vitamina D no sangue. No fígado, sofre hidroxilação, que é mediada por uma enzima citocromo P450-*like*, sendo transformada em 25(OH)D representando a forma circulante encontrada em maior quantidade, entretanto é biologicamente inerte. O estágio final da produção da vitamina D é a hidroxilação adicional que acontece nos rins nos túbulos contorcidos proximais, formando a 1,25(OH)2D3, a forma ativa da vitamina D (BRINK; JOHANSSON; NYGREN et al., 2018; MARQUES; DANTAS; FRAGOSO et al., 2010). É sintetizada nos queratinócitos epidérmicos sob a radiação ultravioleta B, acredita-se que seus compostos induzem a melanogênese (DOSS; EL-RIFAIE; GOHARY et al., 2015).

Regula o cálcio e o metabolismo ósseo, controla a proliferação e diferenciação celular, exerce funções imunorreguladoras que podem afetar tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa através de receptores em linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas, aumenta a atividade da tirosinase através de um receptor de hormônio nuclear - o receptor de vitamina D (VDR) em melanócitos (KARAGUN; ERGIN; BAYSAK et al., 2016).

A avaliação da reserva sérica de vitamina D é realizada através da dosagem da 25 (OH) D que tem uma meia-vida de 2 a 3 semanas. Sendo considerado o indicador mais apropriado para mostrar o nível de vitamina D com precisão no corpo humano. Seus valores podem ser expressos em nmol/L ou ng/mL (1 ng/mL corresponde a 2,496 nmol/L) (CASTRO, 2011; ZHANG; WANG; DING et al., 2018).

É importante na regulação imunológica, visto que a maioria das células são expressas pelo receptor da vitamina D (VDR) (LIPS, 2001; HOLICK, 2007; HEWISON, 2010; BIZZARO; ANTICO; FORTUNATO et al., 2017). Ou seja, exerce suas ações patológicas e farmacológicas através do VDR em células-alvo, incluindo melanócitos e linfócitos (BIRLEA; BIRLEA; CIMPONERIU et al., 2006).

A vitamina D é mediada pelo receptor (VDR, *vitamin D receptor*), um fator de transcrição que está relacionado à família de receptores hormonais nucleares, e gera uma ampla gama de respostas biológicas. É expresso em quase todas as células humanas, 10% dos genes humanos são direto e/ou indiretamente responsivos à vitamina D. Várias células humanas expressam a enzima 25-hidroxivitamina D-1 e A-hidroxilase (CYP27B1), que participam da síntese da vitamina D (CASTRO, 2011; FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013).

Aranow; Kamen; Dall'Era (2015) concluíram que a presença do receptor da vitamina D nas células do sistema imunológico, levou a potencial função imunológica da vitamina D. As

células imunes expressam as enzimas que são necessárias para converter vitamina D na sua forma ativa [1,25 (OH) 2D], atuando de forma parácrina ou modo autócrino no meio imunológico local. A vitamina D3 tem a capacidade de inibir a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-2, TNF-alfa e o IFN-gama, aumenta a produção de IL-4, IL-6 e IL-10 e eleva os níveis das células Treg CD4 + CD25 +, expressando o fator nuclear FoxP3 (BENDIX-STRUVE; BARTELS; AGNHOLT et al., 2010).

O estudo de Marques; Dantas; Fragoso et al. (2010) relata que existe relação entre a deficiência de vitamina D e várias doenças autoimunes, sugerindo que a vitamina D seja um fator extrínseco capaz de afetar a prevalência de doenças autoimunes.

5.1.2 Relação da vitamina D com as doenças autoimunes

A deficiência de vitamina D é um problema de saúde global. Quando os níveis estão baixos podem estar relacionados a maior chance de adquirir doença autoimune intercedida por Th1 e doenças como diabetes tipo 1, esclerose múltipla e doença inflamatória intestinal. Assim, pode-se dizer que a vitamina D atua no sistema imunológico de forma direta e indireta através de diferenciação das células (ARNSON; AMITAL; SHOENFIELD, 2007; MORENO; VALTUENA; PEREZ-LOPEZ et al., 2011; WOBKE; SORG; STEINHILBER, 2014).

A vitamina D apresentou benefícios no tratamento de doenças autoimunes, diminuindo o agravamento da esclerose múltipla, reduzindo os níveis de dor e níveis séricos da proteína C reativa na artrite reumatóide e artrite psoriática, além de prevenção do desenvolvimento de esclerose múltipla ou diabetes tipo1 quando administrado profilaticamente (KIVITY; AGMON-LEVIN; ZISAPPL; et al., 2011).

Nesse sentindo a vitamina D possui interação com o sistema imunológico, podendo seus receptores serem expressos em células T CD8 + e CD4 ativadas, células B, células dendríticas, neutrófilos e macrófagos (BRINK; JOHANSSON; NY.GREN, et al., 2018; USTUN; SERASLA; GOKCE et al., 2014). Piotrowska; Wierzbicka; Żmijewski, (2016) afirmam que a vitamina D tem sido considerada como um estimulador da melanogênese, o que contribui para a proteção da pele contra a raios solares UVB.

Algumas revisões confirmam a associação da vitamina D com outras doenças autoimunes (Esclerose sistêmica; esclerose múltipla; lúpus eritematosos; artrite reumatoide e diabetes tipo 1) e sua relação com seu receptor VDR e o polimorfismo consolidando ainda mais

essa ligação patogênica importante (AGMON-LEVIN; THEODOR; SEGAL et al. 2013; BIZZARO; ANTICO; FORTUNATO et al. 2017).

Como já dito anteriormente a vitamina D regula o metabolismo ósseo e controla a proliferação celular exercendo assim várias ações imunomoduladoras (HOLICK, 2006; ARNSON; AMITAL; SHOENFIELD, 2007). Sua suplementação é primordial para a manutenção da densidade óssea. Estudo sugere que a suplementação pode ser benéfica para a prevenção primária de doenças autoimunes (ANTICO; TAMPOIA; TOZZOLI et al., 2012).

Na Tabela 1 listamos artigos que utilizaram a suplementação de vitamina D como parte do tratamento de doenças autoimunes, a dose utilizada, o tempo de tratamento e a doença autoimune que foi tratada.

Tabela 1: Ensaios clínicos com suplementação de vitamina D em doenças autoimunes.

Autor e ano	Tipo de estudo	Local do estudo	N	Suplementação	Tempo de Tratamento	Dose da vitamina D	Doença autoimune
JØRGENSEN; AGNHOLT; GLERUP et al., 2010	Randomizado, controlado por placebo, duplo-cego	Dinamarca	94	vitamina D3 e cálcio	12 meses	1200 UI	Doença de Crohn
MURIS; SMOLDERS; ROLF et al., 2016	Ensaio randomizado controlado por placebo	Holanda	64	vitamina D3	48 semanas	7000 UI - 14000 UI	Esclerose Múltipla
ATAIE-JAFARI; LOKE; RAHMAT et al., 2013	Estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo.	Irã		Alfacalcidol	6 meses	0,25 μg	Diabetes mellitus tipo 1
MISHRA; DAYAL; SACHDEVA et al., 2015	Estudo de controle de intervenção caso prospectivo.	Índia	30	colecalciferol	6 Meses	2000 UI / dia	Diabetes mellitus tipo 1
ARANOW; KAMEN; DALL'ERA et al., 2015	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo	Estados Unidos	57	vitamin D3	12 semanas	2.000 UI - 4.000 UI	Lupus Eritematoso Sistêmico

GOLAN; HALHAL; GLASS-MARMOR et al., 2013	Estudo randomizado, duplo-cego	Israel	49	vitamina D	12 meses	75.000 UI	Esclerose Múltipla
KAMEN; OATES, 2015	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, triagem de fase II	Estados Unidos	9	vitamina D3 e placebo	4 meses	5000 UI por dia	Lúpus Eritematoso Sistêmico
RØSJØ; STEFFENSEN; JØRGENSEN et al., 2015	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em grupo paralelo.	Noruega	72	vitamina D3	96 semanas	20 000 UI /semana + 500 mg/dia cálcio	Esclerose Múltipla
SOTIRCHOS; BHARGAVA; ECKSTEIN et al., 2016	Estudo piloto randomizado duplo-cego.	Estados Unidos	40	colectalciferol, multivitamínico, cálcio.	6 meses	10400 UI ou 800 UI	Esclerose Múltipla
ASHTARI; TOGHIANIFAR; ZARKESH-ESFAHANI et al., 2015	Ensaio clínico duplo-cego, placebo, randomizado.	Irã	89	vitamina D	3 meses	50.000 UI a cada 5 dias	Esclerose Múltipla
MOSAYEBI; GHAZAVI; GHASAMI et al, 2011	Estudo prospectivo randomizado controlado	Estados Unidos	62	vitamina D3	6 meses	300000 UI/mês	Esclerose Múltipla

LIMA; PAUPITZ; AIKAWA et al., 2016	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	Brasil	40	colecalciferol	6 meses	50.000 UI por semana	Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil
HIREMATH; CETTOMAI; BAYNES et al.,2009	Estudo transversal em uma coorte	Estados Unidos	199	ergocalciferol	3 meses	50,000 UI	Esclerose Múltipla
DERAKHSHANDI; ETEMADIFAR; FEIZI et al., 2012	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo controlado	Irã	30	vitamina D3	12 meses	50 000 UI/semana	Esclerose Múltipla
ÅIVO; HÄNNINEN; ILONEN et al., 2015	Um grupo multicêntrico duplo-cego, randomizado e paralelo.	Finlândia	NI	vitamina D3	12 meses	20 000 UI/semana	Esclerose Múltipla
REICH; FEDORAK; MADSEN et al., 2016	Estudo prospectivo de coorte de intervenção	Canadá	28	colecalciferol	22 semanas	250 000 - 500 000 IU	Doença de Crohn
ANDREOLI; DALL'ARA; PIANTONI et al., 2015	Randomizado, controlado	Itália	34	colecalciferol	24 meses	25,000 UI - 50.000 UI mensal.	Lúpus Eritematoso Sistémico

HILLMAN; CASSIDY; CHANETSA et al., 2008	Ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo.	Estados Unidos	45	Vitamina D3	9 meses	1600 UI	Artrite Inflamatória Crónica Em Crianças
BUCKLEY; EDWARD; LEIB et al., 1996	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Estados Unidos	96	vitamina D3	24 meses	500 UI por dia	Artrite Reumatóide
STEFFENSEN; BRUSTA; KAMPMAN, 2012	Estudo randomizado controlado com placebo	Noruega	71	colecalciferol	96 semanas	20.000 UI/ semana	Esclerose Múltipla
BENDIX-STRUVE; BARTELS; DIGE et al., 2010	Estudo clínico randomizado, controlado com placebo	Denmark	108	vitamina D3	26 semanas	1200 IU	Doença de Crohn
GABBAY; SATO; FINAZZO et al., 2012	Prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Brasil.	35	Colecalciferol	18 meses	2000 UI	Diabetes mellitus tipo 1
KAMPMAN; STEFFENSEN; MELLGREN et al., 2012	Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo	Noruega	68	vitamina D 3	24 meses	20.000 UI/ semana	Esclerose Múltipla
TOGHIANIFAR; ASHTARI; ZARKESH-ESFAHANI et al., 2015	Ensaio clínico randomizado duplo-cego.	Irã	94	Vitamina D3	3 meses	50.000 UI	Esclerose múltipla

PIANTONI; ANDREOLI; SCARSI et al., 2015	Estudo prospectivo randomizado	Itália	35	colecalciferol	12 meses	25 000 a 50 000 mensal	Lupus Eritematoso Sistêmico
KIMBALL; VIETH; DOSCH et al., 2011	Estudo randomizado controlado.	Canadá	49	colecalciferol	12 meses	4,000-40,000 UI / d	Esclerose múltipla
SANDEEP CHAUDHARY ET A. 2016	Ensaio controlado randomizado	India	102	colecalciferol	3 meses	60,000 UI	Distúrbios autoimunes da tireoide
SHIH; MIITTELMAN; CHEEWANONT et al., 2014	Prospectivo, randomizado e cruzado.	Estados Unidos	25	vitamina D3	12 meses	20 000 UI por semana	Diabetes mellitus tipo 1
SOILU-HÄNNINEN; LINDSTRÖM; ELOVAARA et al., 2012	Randomizado, duplo cego e controlado por placebo	Turku	66	Colecalciferol	12 meses	20 000 UI por semana	Esclerose múltipla
STEFFENSEN; JØRGENSEN; STRAUME et al., 2011	Duplo cego, controlado por placebo, aleatorizado.	Noruega	68	vitamina D 3	24 meses	20.000 UI por semana	esclerose múltipla

5.1.3 Vitiligo

O Vitiligo é uma doença crônica, adquirida, não transmissível, que tem um curso clínico aleatório, sendo progressiva, irregular e multifocal causando despigmentação da pele, pelos e/ou mucosas devido a destruição progressiva da funcionalidade dos melanócitos na área afetada. Estas lesões podem aparecer em diferentes formas e tamanhos e podem estar presente em qualquer parte do corpo, como o rosto e pescoço, mãos, pés, pernas, órgãos genitais e cabelos (SHETH; GUO; QURESHI et al., 2013; TARLÉ; NASCIMENTO; MIRA et al., 2015).

O diagnóstico do vitiligo é realizado através de exame clínico das lesões e pode ser utilizado também um aparelho portátil chamado de lâmpada de Wood's (ALIKHAN; FELSTEM; DALY et al., 2011).

A média de idade de início da doença está entre os 20 e 30 anos, com cerca de 50% dos casos ocorrendo antes dos 20 anos de idade (HABIF, 2011). Estudos mostram que a média de idade de início da doença no Brasil é de 25 anos, já nos Estados Unidos é de 22 anos e na Inglaterra é de 25 anos (SZCZURKO; BOON, 2008; STEINER et al 2004; TARLÉ; NASCIMENTO; MIRA et al., 2014).

Ambos os sexos são atingidos de maneira igualitária, no entanto alguns estudos mostram prevalência levemente maior no sexo feminino, isso pode ser justificado pelo fato do vitiligo ser uma dermatose que tem influência direta em questões emocionais com consequências psicossociais ou mesmo porque as mulheres tendem a buscar atendimento médico com maior frequência que os homens devido ao comprometimento da aparência da pele e das repercussões emocionais associadas. Também não há frequência por fototipo ou raça (LEE; LEE; LEE et al., 2015; SEHGAL; SRIVASTAVA, 2007).

Vitiligo afeta 0,5 a 2% da população mundial, variando de acordo com a região (SILVERBERG, 2014; 2015). A Índia apresenta incidência de até 8,8%, nos Estados Unidos a incidência chega a 1%, em um estudo epidemiológico realizado na Dinamarca em 1977, mostrou incidência de 0,38%; no México a incidência é de 4 a 6%; no Japão apresenta 1,64% (EZZEDINE; ELEFTHERIADOU; WHITTON et al., 2015 IANNELLA; GRECO; DIDONA et al., 2016). Em um estudo de amostra aleatória realizado no Brasil, onde foram incluídos 87 municípios com mais de 300.000 habitantes cada, representando 40% da população brasileira a prevalência do vitiligo foi de 0,57% (CASTRO; MIOT, 2018).

O vitiligo afeta a qualidade de vida dos pacientes devido as condições crônicas da pele, incluindo o domínio psicossocial que está associado à estigmatização social, gerando baixa autoestima, ansiedade ou depressão nos pacientes (WEBSTER, 2015).

O vitiligo é classificado em duas formas principais: vitiligo segmentar e vitiligo não segmentar, com as variantes (vitiligo generalizado, vitiligo acrofacial e vitiligo universal). A forma segmentar geralmente manifesta-se com envolvimento precoce do reservatório folicular de melanócitos precursores e branqueamento capilar. Responde melhor aos tratamentos na sua fase inicial, dentro de 6 meses. O vitiligo não segmentar é a forma mais comum, caracterizada por manchas brancas que envolve várias partes do corpo (EZZEDINE; LIM; SUZUKI et al., 2012; PICARDO; DELL'ANNA; EZZEDINE et al., 2015). Porém de acordo com Boniface; Seneschal; Picardo et al., (2018) após a Conferência de Consenso sobre Questões Globais Vitiligo (VGICC (sigla em inglês)) a classificação do vitiligo foi revisada e o termo vitiligo é agora utilizado para todas as formas de vitiligo não-segmentar. Foi criado dois subconjuntos de vitiligo que são o vitiligo segmentar e vitiligo não classificado/indeterminado, correspondendo a doença focal e variantes raras.

Os subconjuntos do vitiligo: generalizado é a forma mais comum, caracterizada por manchas branco-leitosas envolvendo múltiplas partes do corpo, de padrão simétrico em sua maioria; fenômeno de Koebner caracterizado pela despigmentação de cicatrizes; acrofacial que se limitam geralmente a face, cabeça, mãos e pés. Tem como principal característica a despigmentação dos dedos distais e dos orifícios faciais. O subtipo misto inicia-se como segmentar e evolui para genelarizado. Já o vitiligo universal pode lesionar 80 a 90% da superfície do corpo. A forma mais comum de vitiligo segmentar é o mono-segmentar caracterizado por uma ou mais manchas brancas distribuídas unilateralmente, respeitando a linha média do corpo. Incluídos no subconjunto não classificado/indeterminado estão o vitiligo cutâneo ou mucoso focal (BONIFACE; SENESCHAL; PICARDO et al., 2018; BOZA; FABBRIN; HORN et al., 2016).

A distribuição unilateral ou em forma de banda é característica das lesões segmentares. Já as lesões não segmentares são distribuídas bilateralmente no padrão acrofacial ou espalhadas simetricamente por todo o corpo com evolução lenta por anos. Dessa forma o vitiligo não-segmentar pode inicialmente ter uma distribuição acrofacial, podendo avançar para a forma generalizada ou universal (EZZEDINE; ELEFHTERIADOU; WHITTON et al., 2015).

Quando o vitiligo segmentar estiver presente em apenas um lado do corpo com uma ou mais lesões ele é chamado de unisegmentar, bissegmentar quando duas lesões segmentadas são

distribuídas uni ou bilateralmente ou plurisegmentar quando existe múltiplas lesões distribuídas uni ou bilateralmente (IANNELLA; GRECO; DIDONA et al., 2016; EZZEDINE; ELEFHTERIADOU; WHITTON et al., 2015).

A causa do vitiligo não é bem definida na literatura, o que provoca diversas discussões científicas, sendo assim, algumas hipóteses incluindo mecanismos mediados pelas respostas imunes, aumento de estresse oxidativo, fatores de crescimento de melanócitos, adesão melanocítica defeituosa e mecanismos neurogênicos tem sido apontados. A teoria mais aceita entre os estudiosos é autoimune pela destruição dos melanócitos (SPEECKAERT; GEEL, 2015).

Essa aceitação se dá pela associação do vitiligo a várias doenças autoimunes incluindo tireoidite autoimune, alopecia areata, halo nevo e doença de Addison. As doenças mais comuns associadas ao vitiligo são os distúrbios da tireoide em especial a tireoidite de Hashimoto. Os pacientes com vitiligo têm propensão maior a desenvolver doenças autoimunes comparando com a população em geral (AKAY; BOZNIR; ANADOLU et al., 2010; IANNELLA; GRECO; DIDONA et al., 2016; KEMP; EMHEMAD; GAWKRODGER et al., 2011). Khurrum; Alghamdi, (2015) relatam que cerca de 25% dos pacientes com vitiligo tem uma doença autoimune associada.

A etiologia do vitiligo ainda não está completamente determinada, tendo várias teorias que vêm sendo propostas para tentar explicar o processo de despigmentação. Algumas evidências propõem uma relação entre fatores autoimunes, ambientais e genéticos (OSMAN; ELKORDUFANI; ABDULLAH, 2009).

Azulay-Abulafia; Moura; Azulay et al. (2007), relatam as teorias autoimunes, a da autocitotoxicidade e a neurogênica. Pessoas com vitiligo têm uma diminuição de células reguladoras de linfócitos T (TREGS), o que as colocariam numa posição de maior vulnerabilidade para mais comprometimentos autoimunes, proporcionando novas áreas de despigmentação (CASTRO, 2013).

Zamani; Spaepen; Sghar et al. (2001), na Universidade de Amsterdam, mostraram que a associação dos antígenos do sistema HLA com o vitiligo varia em função da etnia. Assim, o HLA-DR4 predomina entre os americanos caucasianos, o HLA-DR4 e HLA-DQW3 predominam nos negros, HLA-DR7 e DQW3 no norte da Itália, HLA-DR53 na população do Kwait e HLA-DRW12 no norte da Alemanha.

Apesar dos fatores citados, o que mais leva à crença de que o vitiligo é uma doença autoimune é o fato de haver presença de auto anticorpos contra malanócitos na circulação

sanguínea da grande maioria dos pacientes com vitiligo. Segundo Harning, Cui e Bystryn (1991), inicialmente os anticorpos foram demonstrados por imunoprecipitação e por imunofluorescência indireta, e sua presença vem sendo confirmada por técnicas como citotoxidade complemento-dependente, citotoxidade celular anticorpo-dependente, imunoblotting, e pelo Elisa (NORRIS; CAPIN; MUGLIA et al., 1998).

De acordo com Fishman; Azizi; Shoenfeld et al. (1993), a presença de auto anticorpos no vitiligo está diretamente relacionada à extensão da despigmentação e à atividade da doença. Eles têm sido verificados em aproximadamente 50% dos indivíduos com vitiligo simples, enquanto nos indivíduos que apresentam a forma extensiva da doença esse valor pode chegar aos 93%.

Estudos in vitro e in vivo revelaram uma alteração com a presença de estresse oxidativo em melanócitos associados a uma maior suscetibilidade a agentes pró-oxidantes (MARESCA et al, 1997; BOISSY E MANGA, 2004), sendo encontrados níveis elevados de oxigênio reativo (ROS) em portadores de vitiligo. O aumento da produção ROS por melanócitos pode resultar de um estresse externo, como a exposição a radiação ultravioleta (UV) ou dano químico (monobenzona ou outros fenóis). Uma ampla gama de metabólicos leva à geração descontrolada de ROS, e várias linhas de evidência sugerem que as mitocôndrias poderiam ser a principal fonte de ROS no vitiligo (DELL'ANNA; MARESCA; BRIGANTI et al., 2001; SAHOO; LEE; BONIFACE et al., 2017).

Segundo Xie; Zhou; Liu et al. (2016), o ROS também pode criar um ambiente pró-inflamatório que contribuirá para a ativação do sistema imunológico. Além disso, os melanócitos no vitiligo, como resultado do aumento do estresse oxidativo, apresentam anormalidades do sinal nas vias de transdução, semelhantes a condição de estresse induzido no fenótipo prematuro, como ocorre na senescência. Acredita-se que isso ocorre pela produção de muitas proteínas entre os fenótipos secretórios associados à senescência, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL) -6, metaloproteinase de matriz 3 (MMP3), ciclooxigenase 2, proteína 3 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFB3), e IGFBP7 (BELLEI; PITISCI; OTTAVIANI et al., 2013).

Além da hipótese de autoimunidade, estudos mais recentes apontam que existem um aumento significativo na expressão de citocinas inflamatórias nas regiões afetadas, em comparação com as não afetadas, na manutenção do vitiligo (BASAK; ADILOGLU; CEYHAN et al., 2009).

5.1.4 Níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo

A maioria dos estudos consideram os níveis de 25 (OH) D como sendo suficientes (≥ 30 ng/mL; ≥ 75 nmol/L), insuficientes (<30 - > 20 ng/mL; < 75 nmol/L - > 50 nmol / L) e deficientes (≤20 ng/mL; ≤ 50 nmol/L) (HOLICK, 2009; PLUDOWSKI; HOLICK; GRANT et al., 2017;). Os níveis ideais de 25 (OH) D que são necessários para assegurar um bom funcionamento do sistema imunológico ainda foi definido.

Estudos de avaliação dos níveis de 25 (OH) D em pacientes com vitiligo vem sendo realizados ao longo dos anos e demonstram uma tendência negativa dos níveis em comparação com indivíduos saudáveis (BEHESHTI; GHADAMI; BARIKANI et al., 2014; DOSS; EL-RIFAIE; GOHARY et al., 2015; HASSAN; BHAT; MAJUID et al., 2019).

Em um estudo caso-controle Doss; El-Rifaie; Gohary et al. (2015) com 30 indivíduos com vitiligo e 30 controles saudáveis mostraram que os níveis séricos médios de 25 (OH) D foram menores nos pacientes do que nos indivíduos saudáveis. Do grupo de pacientes 26,7% tinham níveis deficientes de 25 (OH) D. Além disso, 40% dos pacientes tinham níveis insuficientes, o que significa que 66,7% dos pacientes com vitiligo apresentavam níveis de 25 (OH) D abaixo de 30 ng/mL. Embora os níveis de 25 (OH) D fossem baixos entre os pacientes, nesse estudo não foi encontrado correlação com a idade, sexo, duração da doença, história familiar, estresse no início ou tipo de vitiligo.

Estudo controlado realizado com 100 participantes por Hassan; Bhat; Majid et al., (2019) demonstrou os níveis séricos de 25 (OH) D e constatou que os indivíduos com vitiligo apresentaram menores níveis quando comparados a indivíduos saudáveis, 10 tiveram dosagens > 30 ng/mL, 15 tiveram dosagens ≤ 30 ng/mL, 52 tinham dosagens ≤20 ng/ mL e 23 tinham níveis de 25 (OH) D ≤10 ng/mL. Foi realizado o escore VETI (*vitiligo extent tensity index*), que determina a atividade da doença, onde obtiveram o resultado um pouco maior nos pacientes que tinham as dosagens de 25 (OH) D abaixo de 30 ng/mL, significando que o nível de vitamina D pode influenciar a extensão da doença.

Upala; Saguankeo (2016) em sua revisão sistemática com metanálise, levanta uma forte evidência de que a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D é significativamente menor em pacientes com vitiligo em comparação com controles saudáveis. Essa evidência aumenta a perspectiva de suplementação de vitamina D podendo ser usada para tratar doenças autoimunes e distúrbios da pele como vitiligo.

Ibrahim; Taieb; Gamel et al. (2018) recrutaram 80 pacientes para demonstrar que os níveis de 25 (OH) D eram significativamente menores em pacientes com vitiligo em comparação aos controles, a média foi 34,64 ± 3,03 nmol/L e 76,7± 10,73 nmol/L, respectivamente, ($p < 0,0001$).

Em estudo controlado com 50 participantes Karagun; Ergin; Baysak et al., (2016) avaliaram níveis séricos de vitamina D, encontrando níveis mais baixos em pacientes com vitiligo em relação aos controles; porém, sem diferença significativa.

Sehrawat; Arora; Chauran et al. (2014) em seu estudo controlado com 60 pacientes demonstrou que nenhum dos pacientes do grupo com vitiligo apresentou níveis normais de vitamina D, onde a média foi significativamente menor de 25 (OH) D sendo: 19,80 ± 10,47 nmol/L ($p \leq 0,001$).

Zhang; Wang; Wang et al. (2017) avaliaram os níveis de 25 (OH) D de 114 pacientes. Os níveis médios de vitamina D nos pacientes foram de 43,62 ± 19,23 nmol/L. Dessa amostra 17 pacientes eram deficientes (14,9%), 90 eram insuficientes (78,9%), 7 eram suficientes (6,1%). No grupo controle, a dosagem média de 25 (OH) D foi de 67,87 ± 19,45 nmol/L, 2% considerados deficientes, 73% insuficientes e 25% suficientes. A diferença entre os dois grupos foi significativa ($p < 0,001$).

Khurrum; AlGhandi (2015) em um estudo realizado com 150 pacientes com vitiligo e 150 controles pareados por gênero e idade, não mostraram diferença significativa entre as dosagens de vitamina D dos pacientes com vitiligo e o grupo controle, contudo demonstrou que 91,3% dos pacientes com vitiligo tinham os níveis de 25 (OH) D deficientes. Silveberg, Silveberg; Silveberg et al., (2010) dividiu as concentrações de 25 (OH) D em três grupos: 31,1% eram normais (30 ng/mL), 55,6% foram insuficientes (30 ng/mL) e 13,3% foram muito baixo (15 ng/mL) evidenciando uma tendência negativa nos níveis de vitamina D nos pacientes com vitiligo.

A Tabela 2 resume os estudos que investigaram os níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo.

Tabela 2: Estudos que avaliaram os níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo.

Autor e ano	Tipo de estudo	Local do estudo	N	Doseamento	Qual vitamina D dosou	Método de avaliação das lesões	Objetivos	Achados importantes
BEHESHTI; GHADAMI; BARIKANI et al., 2014	Transversal	Iran	100	Imunoenzimático	25 (OH) D	-	O objetivo deste estudo foi avaliar a vitamina D em pacientes com vitiligo vulgar em clínicas dermatológicas em Qazvin em 2012.	O nível médio de 25(OH) D entre os pacientes com vitiligo neste estudo foi 42 ± 24,14 nmol / L que tiveram uma diferença de significância com um nível normal; (P = 0,042).
DOSS; EL-RIFAIE; GOHARY et al., 2015	Caso-controle	India	60	Elisa	25 (OH) D	BSA	O objetivo deste estudo foi declarar o papel da vitamina D na patogênese do vitiligo.	O nível médio de 25 (OH) D nos controles foi quase o dobro do dos pacientes (P <0,001). Nos pacientes com vitiligo 66,7% comparado com 3,3% do grupo controle tinham níveis de 25 (OH) D > 30 ng/ml.
HASSAN; BHAT; MAJUID et al., 2019	Caso-controle	India	200	Quimio luminescencia	25 (OH) D	BSA, VETI	O objetivo foi estudar e comparar a associação de SNP de BsmI / Apa-I / TaqI / FokI / Cdx2 no gene VDR, bem como os níveis plasmáticos de vitamina D	Encontrou nível sérico médio de 25 (OH) D3 menor entre os pacientes com vitiligo do que nos controles.

							em pacientes com vitiligo e controles saudáveis.	
KARAGUN; ERGIN; BAYSAK et al., 2016	Caso-controle	Turquia	97	-	-	-	Avaliar os níveis séricos de vitamina D em pacientes com vitiligo e comparar os resultados com os controles.	Os pacientes tinham níveis de 25 (OH) D mais baixos que os controles, mas sem significância (p=0,570).
KHURRUM; ALGHANDI, 2015	Caso-controle	Arábia Saudita	300	-	25 (OH) D	-	Determinar o nível de vitamina D sérica em pacientes com vitiligo em comparação com controles e revelar a possível associação de níveis vitamínicos com a patogênese do vitiligo.	O estudo revelou que não há diferença entre os níveis séricos de 25 (OH) D entre os indivíduos com vitiligo e indivíduos saudáveis pareados por idade, sexo e fototipo.
SILVERBERG; SILVEBERG; SILVEBERG et al. 2010	Coorte prospectiva	Estados Unidos	45	-	25 (OH) D	BSA	Determinar se níveis baixos de vitamina D estão associados à autoimunidade no contexto de vitiligo vulgar.	Pacientes com níveis muito baixos de 25 (OH) D têm um risco aumentado de comorbidade autoimune.
TACKCI; TEKIN; ERTUGRUL et al., 2015	Caso-controle	Turquia	87	-	25 (OH) D	BSA	Este estudo teve como objetivo avaliar o metabolismo da vitamina D em pacientes com vitiligo.	Os níveis séricos de 25 (OH) D foram deficientes em 72,7% dos pacientes com vitiligo, enquanto no grupo controle 30,23% dos sujeitos tinham

								deficiência de 25 (OH) D (P= 0,001).
USTUN; SERASLAN; GOKCE et al., 2014	Transversal	Turquia	66	Quimio-luminescencia	25 (OH) D	BSA	Níveis de D (25 (OH) D3) em pacientes com vitiligo vulgar em termos de relação causal e extensão do distúrbio.	20 pacientes com vitiligo e 34 indivíduos do grupo controle apresentavam deficiência de 25 (OH) D.
ZHANG; WANG; WANG et al., 2017	Caso-controle	China	214	Eletroquimio-luminescencia	25 (OH) D	-	Investigar os níveis de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) em crianças com vitiligo e explorar possíveis fatores relevantes.	Comparado com controles, os níveis de 25 (OH) D nos pacientes com vitiligo foram menores e estatisticamente significantes (P <0,001).
IBRAHIM; TAIEB; GAMEL et al., 2018	Caso-controle	Egito	80	Elisa	25 (OH) D	VASI	Investigar a influência de doses cumulativas de NB-UVB fototerapia em vitamina D em pacientes com vitiligo e sua correlação com NBUVB- pigmentação induzida.	Os níveis de 25 (OH) D foram menores em pacientes com vitiligo em comparação com os controles.

SEHRAWAT; ARORA; CHAUHAN et al., 2014	Caso-controle		60	Elisa	25 (OH) D	VASI	Avaliar o status da vitamina D em pacientes com vitiligo antes, durante e após a terapia com NBUVB e correlacionamos com a repigmentação.	Os níveis de 25 (OH) D foram baixos nos pacientes com vitiligo e nos controles, porém os níveis foram significativamente menores nos 25 (OH) D pacientes com vitiligo ($P \leq$ 0,001).
XU; FU; WU, 2012	Caso-controle	China	280	-	25 (OH) D	-	Avaliar os níveis 25 (OH) D em pacientes chineses com vitiligo em comparação com indivíduos normais e explorar possíveis fatores afetivos.	O estudo concluiu que os chineses tem níveis baixos de 25 (OH) D universalmente. Porém sem correlação com o aparecimento de vitiligo. No entanto, o nível de 25 (OH) D deficiente pode estar ligado a doenças autoimunes em pacientes.

ZHANG; WHANG; LI et al., 2017	Caso-controle	China	214	Eletroquimio luminescência	25 (OH) D	-	Investigar os níveis de 25 (OH) D em crianças com vitiligo e explorar possíveis fatores relevantes.	Os níveis séricos de 25 (OH) D foram significativamente mais baixos comparando com os controles. A prevalência de deficiência de 25 (OH) D foi significativamente maior em pacientes 14,9% do que em controles 2%.
SALEH; FATTAH; HAMZA, 2013	Caso-controle	Egito	80	Radioimunoensaio	25 (OH) D	-	Avaliar os níveis séricos de 25 (OH) D em pacientes com e sem doenças autoimunes sistêmicas.	Níveis séricos de 25 (OH) D foram significativamente deficientes em pacientes com vitiligo, quando comparados aos seus controles saudáveis pareados por idade, sexo e fototipo.

5.1.5 Suplementação de Vitamina D em pacientes com vitiligo

Os tratamentos utilizados para o vitiligo, como corticoesteróides tópicos, PUVA (fotoquimioterapia com componentes psoralênicos) e drogas citotóxicas, são imunossupressores, sugerindo que deve haver uma supressão das reações imunes nos locais despigmentados contra os melanócitos (STEINER; BEDIN; MORAES et al., 2004). Além disso, os auto-anticorpos que surgem no vitiligo também aparecem nos indivíduos com portadores de melanoma, o que leva a crer em mecanismos imunológicos parecidos nas duas patologias (BYSTRYN; XIE, 1998). Porém pode-se pensar na importância da vitamina D frente o vitiligo pois já se foi observado um déficit sérico de vitamina D causado por polimorfismos do gene VDR em pacientes com vitiligo (UPALA; SANGANKEO, 2016; LI; SHAN; YANG et al., 2012; SILVERBERG; SILVERBERG; SILVERBERG et al., 2010).

Um estudo ao avaliar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] em crianças com vitiligo e a eficácia da terapia oral com vitamina D associada ao tracolimus tópico na repigmentação da pele de pacientes com deficiência de vitamina D, mostrou que esse combinado pode ser mais eficaz na repigmentação do que apenas o tacrolimus tópico isolado (KARAGÜZEL; SAKARYA; BAHADIR et al., 2016).

A fim de entender melhor esse processo foi comprovado que expressão elevada da interleucina pró-inflamatória (IL-17), no sangue periférico ou tecidos, contribui para a patogênese do vitiligo por ser uma das mais expressivas no processo inflamatório da doença (ROMAGNANI, 2012; GOMES; CARVALHO; MENEZES et al., 2018). Partindo dessa ideia, vem sendo sugerido que a vitamina D pode ter ação imunomoduladora na formação de IL-17 através da inibição da expressão do gene da IL-17 (HEWISON, 2012).

De acordo com Aly; Mohammed; Sayed et al. (2017) a vitamina D tem um potencial envolvimento na patogênese do vitiligo e comprova o papel da IL-17 na doença. Os níveis de 1,25 (OH) D estavam diminuídos e o nível sérico de IL-17 elevado em pacientes com vitiligo comparados com os controles. Yang; Wan; Ha et al., (2018) confirmou a presença elevada de IL-17 em pacientes com vitiligo correlacionando positivamente com a área da lesão cutânea. Khurrum; Alghamdi, (2015) relatam que níveis baixos de 25 (OH) D podem estar associados a doenças auto-imunes, como esclerose múltipla, lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide. Sugerem que o vitiligo por se tratar de uma doença autoimune pode ser ocasionada ou agravada por níveis baixos de vitamina D.

Uma outra vertente relata os efeitos da fototerapia na expressão do VDR (EL-HABULI; DAWOUD; MAHMOUD et al., 2018). Sabe-se que a terapia de radiação ultravioleta B há muito tempo é um dos principais tratamentos do vitiligo por ser segura e eficaz (FITZPATRICK, 1997). No estudo de El-Habuli; Dawoud; Mahmoud et al., (2018) foi observado que a fototerapia com UVB está relacionada à melhora da expressão cutânea do VDR e à síntese de vitamina D ou seja, uma boa repigmentação da resposta a fototerapia pode ser relacionada à maior expressão basal do VDR.

Um ensaio clínico semelhante investigou a influência de doses cumulativas de fototerapia com UVB na vitamina D em pacientes com vitiligo e sua correlação com a pigmentação. Os pesquisadores confirmaram que as doses cumulativas de UVB melhoram os baixos índices de vitamina D em pacientes com vitiligo. Isso pode ter um papel crucial na repigmentação induzida pela UVB contribuindo para eficácia do tratamento (HASSAN; BHAT; MAJUID et al., 2019).

Em resumo do que foi descrito a vitamina D pode ter efeitos estimulantes e protetores sobre os melanócitos. Diversas doenças autoimunes foram descritas e associadas a baixos índices de vitamina D e diferentes polimorfismos de nucleotídeo único no gene VDR foram estudados (ABDEL-MALEK; ROSS; TRINKLE et al., 1988; KIRA; KOBAYASHI; YOSHIKA et al., 2003; HEWISON, 2012). Estudo recente sugere que a deficiência de vitamina D influencia na progressão do vitiligo podendo influenciar também na patogênese da doença devido a seu papel imunomodulador na melanogênese (DOSS; EL-RIFAIE; GOHARY ET AL., 2015). Entretanto, esse e os demais estudos citados mostram fragilidades nos seus métodos e resultados como o número de pacientes, dificultando assim a comprovação da ação da vitamina D na patogênese do vitiligo sugerindo sempre o desenvolvimento de novos estudos nessa área.

Ou seja, não se tem evidências concretas sobre os mecanismos pelos quais a deficiência de vitamina D pode ser o principal fator no processo autoimune na progressão do vitiligo (USTUN; SERASLA; GOKCE et al., 2014; ALY; MOHAMMED; SAYED et al., 2017). Um outro achado relevante é que os polimorfismos do gene VDR podem ser um risco para o aumento da extensão do vitiligo (SOBEIH; MASHAL; GAWDAT et al., 2016).

Listamos na Tabela 3 os estudos que investigaram os efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes com vitiligo.

Tabela 3: Estudos com suplementação de vitamina D em pacientes com vitiligo.

Autor e ano	Tipo de estudo	Local do estudo	N	Doseamento	Qual vitamina D dosou	Método de avaliação das lesões	Suplementação	Tempo de Tratamento	Dose da vitamina D
KARAGUZEL; SAKARYA; BAHADIR et al., 2016	Coorte	Turquia	60	HPLC	25 (OH) D	Método de contagem de pontos	Vitamina D	6 meses	1500 – 3000 UI
FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013	Estudo piloto	Brasil	25	HPLC	25 (OH) D	-	Vitamina D	6 meses	35000UI
WATABE; YAMASAKI; ASANO et al., 2018	Ensaio clínico, triplo cego, randomizado	Japão	130	-	25 (OH) D	-	Colecalciferol	5 meses	5000 UI

5.1.6 Polimorfismos do VDR no vitiligo

A vitamina D influencia a maturação, diferenciação e melanogênese dos melanócitos; além de inibir a ativação específica de células T e várias citocinas pró-inflamatórias que estão envolvidas na patogênese do vitiligo. Sua forma ativa 1,25- (OH) 2 D3 exerce ações fisiológicas e farmacológicas através do receptor nuclear de vitamina D (VDR) em células alvo, incluindo melanócitos e linfócitos (AYDINGOZ; BINGUL; DOGRU-ABBASOGLU et al., 2012).

O VDR opera como um fator de transcrição ativado por ligante que se une a genes responsivos à vitamina D modulando suas funções. O gene VDR encontra-se localizado no cromossomo 12q12–14 e qualquer alteração na sua estrutura pode modificar a eficiência das funções da vitamina D (AYDINGOZ; BINGUL; DOGRU-ABBASOGLU et al., 2012; OCHOA-RAMÍREZ; DÍAZ-CAMACHO; BECERRA-LOAIZA et al., 2019). As variações genéticas do VDR podem levar a uma anomalia do receptor, já que os polimorfismos no VDR têm sido encontrados por serem associados com doenças autoimunes, incluindo vitiligo (LI; SHI; YANG et al., 2012).

O papel dos análogos da vitamina D no vitiligo produziram resultados diferentes, indicando que a variabilidade pode proceder um polimorfismo genético no VDR, o que permitiria alguns pacientes, mas não outros a obter resultados com os análogos da vitamina D. O polimorfismo do gene VDR pode ser o marcador de suscetibilidade para o vitiligo fazendo a associação dos níveis séricos de variantes polimórficas do gene 25 (OH)D e VDR em pacientes com vitiligo comparando com indíviduos saudáveis (HASSAN; BHAT; MAJUID et al., 2019).

Doss; El-Rifaie; Gohary et al. (2015) investigaram a expressão do VDR em pacientes com vitiligo, seus achados demonstram que a expressão de VDR em biópsias de tecido dos indivíduos saudáveis foi significativamente maior que as biópsias de tecido com lesão de vitiligo e sem lesão de pacientes. Porém os melanócitos ausentes, que abrigam o VDR das lesões de vitiligo, podem explicar a expressão mais elevada do VDR nos indivíduos saudáveis em comparação com as biópsias de tecido com lesão de vitiligo.

Um estudo mexicano que analisou a função da catalase (CAT) e dos polimorfismos genéticos do VDR, bem como a atividade do CAT e níveis de 25 (OH) D no vitiligo, o genótipo CAT-89 TT e o alelo T estão associados a um risco aumentado de desenvolver vitiligo.

Estudos comprovam que os polimorfismos genéticos que contribuiriam para o risco de desenvolvimento do vitiligo, demonstraram uma diminuição estatisticamente significativa do risco de desenvolvimento do vitiligo com o alelo BsmI-B variante, o alelo ApaI-A e o TaqI-t

alelo e nenhum risco evidente foi associado ao FokI-f alelo. Os resultados sugerem que os polimorfismos do VDR podem afetar a função do VDR e o risco de desenvolver vitiligo na população chinesa. (LI; SHI; YANG et al., 2012). Em contra partida outros estudos não encontraram diferença na expressão de VDR em pacientes com níveis de 25 (OH) D acima de 30 ng / ml e abaixo de 30 ng / ml (DOSS; EL-RIFAIE; GOHARY et al., 2015; HASSAN; BHAT; MAJUID et al., 2019; OCHOA-RAMÍREZ; DÍAZ-CAMACHO; BECERRA-LOAIZA et al., 2019).

Na Tabela 4 estão listados os estudos que investigaram os polimorfismos do VDR em pacientes com vitiligo.

Tabela 4: Estudos que avaliaram os polimorfismos do VDR.

Autor e ano	Local	N	Objetivo	Achados
AYDINGOZ; BINGUL; DOGRU-ABBASOGLU et al., 2012	Turquia	314	Investigar a associação entre polimorfismos do gene VDR e suscetibilidade ao vitiligo.	Este estudo demonstrou que o polimorfismo do gene VDR Taq I e o haplótipo Bsm I / Apa I / Taq I / Fok I / Cdx2 GCCCG podem ser considerados como novos fatores de risco no vitiligo.
LI; SHI; YANG et al., 2012	China	1512	Avaliar a associação potencial entre os polimorfismos do VDR e a susceptibilidade ao vitiligo e os níveis séricos de 25 (OH) D.	Estudo sugere que esses polimorfismos de VDR estão associados aos níveis de 25 (OH) D e que existe uma predisposição genética para o vitiligo na população chinesa.
HASSAN; BHAT; MAJUID et al., 2019	Índia	200	Estudar e comparar a associação de SNP de BsmI / Apa-I / TaqI / FokI / Cdx2 no gene VDR, bem como os níveis plasmáticos de vitamina D em pacientes com vitiligo e controles saudáveis.	Encontrou nível sérico médio de 25 (OH) D3 menor entre os casos do que nos controles. Dos 100 casos, 10 tinham níveis > 30 ng/ml, 15 tínham níveis de 25 (OH) D níveis de ≤ 30 ng/ml, enquanto 52 casos tinham níveis de 25 (OH) D ≤20 ng/ml e 23 casos tinham níveis de 25 (OH) D ≤ 10 ng/ml.
SOBEIH; MASHALY; GAWDAT et al., 2016	Egito	150	Avaliar a associação entre os polimorfismos do gene VDR (ApaI, TaqI e FokI) e a suscetibilidade ao vitiligo. Detectar se há correlação entre os níveis séricos 25 (OH) D e o vitiligo e os polimorfismos do gene VDR e níveis de 25 (OH) D no vitiligo.	O presente estudo mostrou que o nível sérico de 25 (OH) D é estatisticamente significativamente menor nos pacientes do que nos controles, os polimorfismos do gene VDR podem ser um risco para o desenvolvimento de vitiligo em uma população egípcia.
OCHOA-RAMÍREZ; DÍAZ-CAMACHO; BECERRA-LOAIZA et al., 2019	México	357	Avaliar o papel dos polimorfismos do gene CAT e VDR, bem como o CAT e a vitamina D em pacientes com vitiligo não segmentar.	Os resultados do estudo sugerem um papel para os polimorfismos do gene CAT na suscetibilidade ao vitiligo na população mexicana e uma falta de associação com os polimorfismos do gene VDR.

DOSS; EL-RIFAIE; GOHARY et al., 2015	India	60	O objetivo deste estudo foi declarar o papel da vitamina D na patogênese do vitiligo.	A baixa expressão de VDR em pacientes com vitiligo em comparação aos controles poderia ser explicada pela baixos níveis de vitamina D que podem influenciar a expressão do VDR nos queratinócitos. Por outro lado, o melanócitos ausentes, que abrigam o VDR de lesões de vitiligo, poderiam simplesmente explicar a maior expressão de VDR nos controles em comparação às biópsias de tecido lesional.

5.1.7 Conclusão

Essa revisão demonstra que com base nos estudos que avaliaração os níveis de 25 (OH) D, quando insuficientes ou deficientes pode ser um fator que contribui para o desenvolvimento do vitiligo, dentre os quais dez estudos e duas meta-análises demonstraram que existe uma tendência negativa nos níveis de 25 (OH) D. Os estudos clínicos com suplementação trouxeram resultados positivos quanto a suplementação de vitamina D com melhora de até 75% das lesões despigmentadas do vitiligo. Os estudos do polimorfismo do VDR concluem que existe uma predisposição genética para o desenvolvimento do vitiligo o que pode significar que existe participação da vitamina D na patogênese da doença.

Mais estudos devem ser realizados com amostras maiores fazendo correlação dos níveis de 25 (OH) D com o tempo da doença; área de superfície corporal afetada; fototipo da pele; comparação dos níveis de 25 (OH) D com indivíduos saudáveis e estudos abrangentes que investiguem os polimorfismos do VDR com o intuito de definir se a vitamina D participa da etiopatogenia do vitiligo ou se a vitamina D é consequência da doença.

6 CAPÍTULO II

6.1 RESULTADOS DO ESTUDO TRANSVERSAL

No estudo foram incluídos um total de 32 pacientes com vitiligo e 29 indivíduos saudáveis. O grupo vitiligo consistiu em 68,8% mulheres e 31,2% homens, com média geral de 44,3 anos (± 13,4 anos). A média do tempo de exposição ao sol descrita pelo grupo vitiligo foi de 70,4 minutos/dia e quando questionados quanto ao uso de proteção solar 78,1% dos pacientes relataram que fazem uso de proteção solar.

No grupo controle 75,9% são mulheres e 24,1% são homens, a média da idade foi de 37,6 anos (± 12,7 anos). O tempo de exposição ao sol teve média de 84,1 minutos e quando questionados se faziam uso de proteção solar 55,2% dos indivíduos referem que sim.

A Tabela 5 mostra os dados sociodemográficos dos indivíduos incluídos no estudo e a comparação entre os resultados do grupo vitiligo e do grupo controle.

Tabela 5: Dados sociodemográficos dos grupos vitiligo e controle.

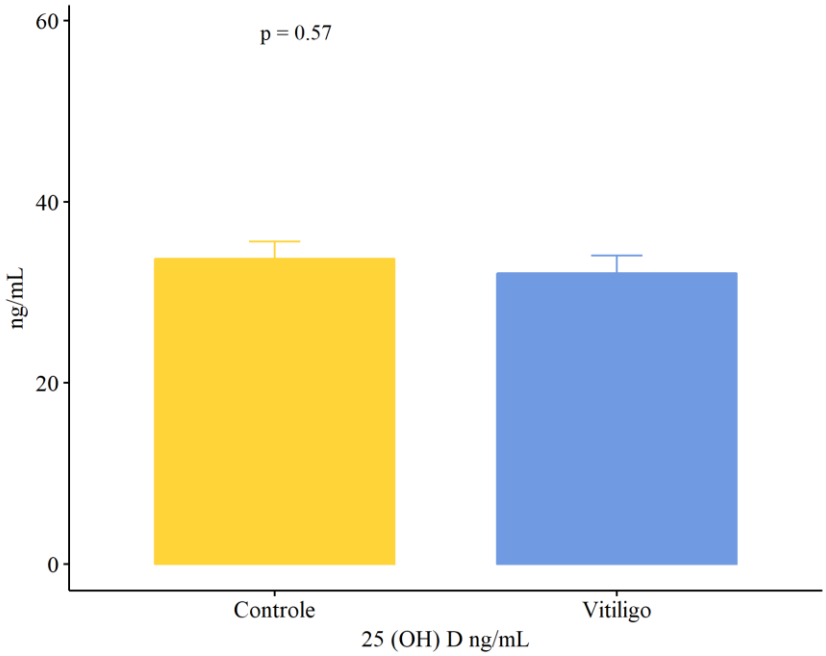
	Grupo		
	Vitiligo	Controle	p-valor
Sexo, *n (%)*			
Feminino	22 (68,8)	22 (75,9)	0,580 [F]
Masculino	10 (31,3)	7 (24,1)	
Idade, *Média (DP)*	44,3 (13,2)	37,6 (12,7)	0,064 [W]
Estado civil, *n (%)*			
Casado	15 (50,0)	14 (48,3)	0,670 [Q]
Solteiro	12 (40,0)	14 (48,3)	
Viúvo	3 (10,0)	1 (4,3)	
Renda em salário mínimo, *Média (DP)*	3,9 (5,6)	1,7 (1,6)	0,030 [W]
Escolaridade, *n (%)*			
Analfabeto	1 (3,2)	0 (0,0)	0,700 [Q]
Fundamental	7 (22,6)	6 (22,2)	
Médio	12 (38,7)	7 (25,9)	
Superior	8 (25,8)	11 (40,7)	
Pós-Graduação	3 (9,7)	3 (11,1)	
Tempo de exposição ao sol, *Média (DP)*	70,4 (107,3)	84,1 (108,5)	0,259 [W]
Uso de proteção solar, *n (%)*			
Sim	25 (78,1)	16 (55,2)	0,100 [F]
Não	7 (21,9)	13 (44,8)	
25(OH)D, *Média (DP)*	32,1 (11,2)	33,7 (10,3)	0,470 [W]

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. DP – Desvio Padrão. [F] Teste Exato de Fisher. [Q] Teste Qui-Quadrado de Pearson com simulações de Monte-Carlo. [W] Teste de Mann-Whitney.

Foi encontrado no presente estudo os seguintes resultados para a dosagem de 25 (OH) D: suficientes (≥ 30 ng / mL) 46,9% no grupo vitiligo e 51,7% no grupo controle, insuficientes (<30 ng/mL) 40,6% no grupo vitiligo e 44,8% no grupo controle, 12,5% dos pacientes tinham níveis deficientes (≤ 20 ng/mL) e 3,5% no grupo controle.

A média dos níveis de 25 (OH) D no grupo vitiligo foi 32,1 ng/mL com desvio padrão de (11,2 ng/mL) e no grupo controle a média foi 33,7 ng/mL com desvio padrão de (10,3 ng/mL), p-valor (0,470). A Figura 8 apresenta a comparação entre as dosagens de 25 (OH) D entre os grupos.

Figura 6: Média dos níveis de 25 (OH) D entre os grupos.



	Média	DP	p – valor
Controle	33.70	10.25	0.57
Vitiligo	32.11	11.23	

No grupo vitiligo 48,4% dos pacientes referiram casos da doença na família. Constatou–se que 65,7% dos pacientes relataram o surgimento do vitiligo após sofrer algum estresse. Foram classificados com vitiligo do tipo não segmentar 87,5% dos pacientes; 65,6% dos pacientes relataram piora com a exposição ao sol. Na tabela 6 estão resumidos os dados do questionário sociodemográfico.

Tabela 6: Dados clínicos dos pacientes com vitiligo.

	Frequência absoluta	Frequencia relativa (%)
Antecedentes familiares com vitiligo		
Sim	15	48,4
Não	16	51,6
Estresse na primeira lesão		
Sim	21	65,6
Não	11	34,4
Alterações nas lesões com estresse		
Sim	20	62,5
Não	12	37,5
Tipo de vitiligo		
Segmentar	4	12,5
Não-segmentar	28	87,5
Sensibilidade ou dor		
Sim	9	28,1
Não	23	71,9
Pressão Alta		
Sim	5	17,2
Não	24	82,8
Diabetes melittus		
Sim	1	3,1
Não	31	96,9
Depressão		
Sim	4	12,9
Não	27	87,1
Obesidade		
Sim	8	28,6
Não	20	71,4
Anemia		
Sim	1	3,7
Não	26	96,3
Desordens na tireoide		
Sim	5	15,6
Não	27	84,4
Piora das lesões com a exposição ao sol		
Sim	21	65,6
Não	11	34,4

Na amostra dos pacientes com vitiligo no que se refere a média do tempo da doença o valor foi de 17,3 anos, relacionado a área de superfície corporal afetada pelo vitiligo (VES) a média foi 8,9% e quanto ao índice relativo de melanina (IRM) a média do total da amostra foi de 32,3%, conforme a tabela 7.

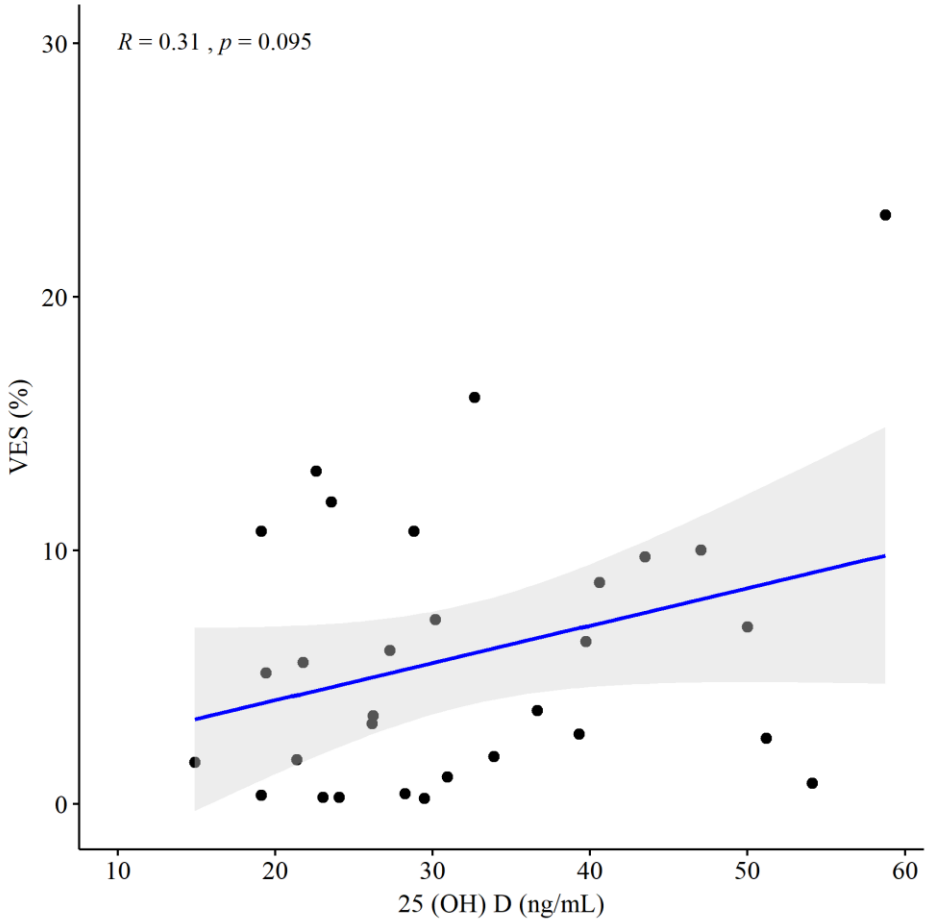
Tabela 7: Resultados das medidas do tempo da doença, índice melanina, Vitiligo Extent Score (VES) e Índice Relativo de Melanina (IRM).

Parâmetro	**Média ± DP**
Tempo de Doença em anos	17,3 ± 12,3
Melanina Vitiligo	113,8% ± 63,9%
Melanina Controle	376,3% ± 112,9%
VES	8,9% ± 13,1%
IRM	32,6% ± 20,0%

DP – Desvio Padrão.

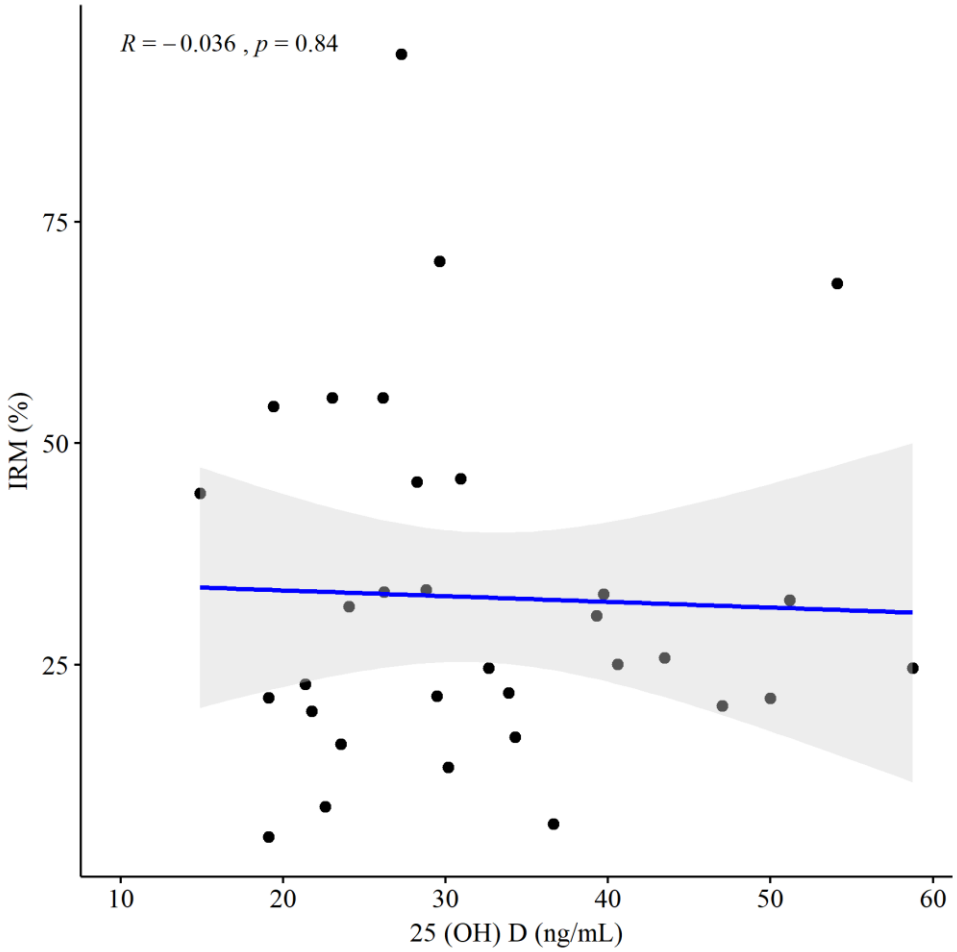
Na figura 9 mostra a correlação da área de superfície corporal afetada (VES) com os níveis séricos de 25 (OH) D, os dados demonstraram fraca correlação linear na amostra estudada (r= 0,31, *p*= 0,095).

Figura 7: Correlação entre a área de superfície corporal afetada e as dosagens de vitamina D do grupo vitiligo.



A figura 10 demonstra a correlação entre o índice relativo de melanina (IRM) e os níveis de 25 (OH) D com coeficiente de correlação linear de -0,036 (p= 0,84).

Figura 8: Correlação entre o Índice Relativo de Melanina com os níveis de 25 (OH) D.



6.2 DISCUSSÃO DO ESTUDO TRANSVERSAL

Os resultados da comparação dos níveis de 25 (OH) D entre o grupo vitiligo e o grupo controle não demonstraram diferença significativa, entretanto pode-se observar que no grupo vitiligo houve um número maior de indivíduos com níveis deficientes de 25 (OH) D. Esse achado pode ser explicado através do tempo em que os indivíduos de ambos os grupos são expostos ao sol e se fazem uso de proteção solar. Quando questionados quanto ao tempo médio de exposição ao sol, no grupo vitiligo a média foi de 70,4 minutos por dia e no grupo controle a média foi de 84,1 minutos por dia de exposição solar. Quanto a proteção solar: 78,1% e 55,2% dos indivíduos do grupo vitiligo e grupo controle respectivamente relataram que se protegem de alguma forma a exposição aos raios solares. Esses dados são importantes na avaliação dos níveis de vitamina D pois estudos mostram aumento nos níveis de vitamina D após sessões de fototerapia (IBRAHIM; TAIEB; GAMEL et al. 2018; SEHRAWAT; ARORA; CHAURAN et al. 2014). No estudo de Beheshti; Ghadami; Barikani et al. (2014) encontraram diferença significativa entre os níveis de 25 (OH) D de pacientes com vitiligo devido à maior exposição solar comparando com pacientes com a doença que não ficaram expostos a luz solar (P <0,03).

A falta de significância nas médias dos níveis de 25 (OH) D do grupo vitiligo e grupo controle está de acordo com estudos publicados onde não foram encontradas diferenças entre indivíduos com vitiligo e indivíduos saudáveis. No estudo de Ustun; Seraslan; Gokce et al. (2014) encontraram níveis médios de vitamina D 15,2 ± 5,2 ng/dL e 14,4 ± 6,2 ng/dL no grupo de pacientes e controle respectivamente (p> 0,05). Outro estudo encontrou níveis de 25 (OH) D nos pacientes com média de 12,04 ± 8,84 ng/ml, no grupo controle a média foi de 12,91 ± 6,08 ng/ml. Os pacientes tinham níveis de 25 (OH) D mais baixos que os controles, mas sem significância (p=0,570) (KARAGUN; ERGIN; BAYSAK et al., 2016). Khurrum; Alghandi (2015) também não encontraram diferença significativa na mediana dos níveis séricos de 25 (OH) D entre os casos e os controles (P = 0,25).

Por outro lado, estudos demonstram uma tendência negativa nos níveis de vitamina D em pacientes com vitiligo comparando com indivíduos normais. No estudo de Beheshti; Ghadami; Barikani et al. (2014) encontrou diferença estatisticamente significante no nível médio de 25 (OH) D dos pacientes com vitiligo (42 ± 24,14 nmol / L; P = 0,042). Doss; El-Rifaie; Gohary et al. (2015) encontraram níveis elevados de 25 (OH) D no grupo controle com média de 48,1 ng/mL e 25,9 ng/mL nos pacientes com vitiligo (P <0,001). Outro estudo encontrou níveis de 25 (OH) D mais baixos nos pacientes com vitiligo sendo as médias dos níveis encontrados nos pacientes com vitiligo e no grupo controle 16,170 ng/mLl e 25,49 ng/ml,

respectivamente (P = 0,0001) (HASSAN; BHAT; MAJUID et al., 2019). Tackci; Tekin; Ertugrul et al. (2015) investigaram os níveis de 25 (OH) D em pacientes com vitiligo comparando com um grupo controle saudável e encontraram níveis significativamente deficientes no grupo dos pacientes com vitiligo. Saleh; Fattah; Hamza (2013) encontraram níveis altamente diminuídos nos pacientes quando comparados com controles saudáveis. Um estudo com crianças chinesas demonstrou que dezessete pacientes com vitiligo tinham níveis deficientes de 25 (OH) D e duas crianças saudáveis tinham níveis deficientes, os níveis foram significativamente menores no grupo dos pacientes com vitiligo (P <0,001) (ZHANG; WANG; WANG et al., 2017).

Duas revisões sistemáticas com metanálise evidenciaram concentrações significativamente menores de 25 (OH) D nos pacientes com vitiligo em comparação com controles saudáveis e a deficiência de vitamina D foi positivamente associada a incidência de vitiligo (UPALA; SANGUANKEO, 2016; ZHANG; WANG; DING, 2018).

Houve fraca correlação positiva entre a área de superfície corporal afetada pelas lesões de vitiligo e os níveis de Vitamina D, com coeficiente de correlação linear de 0,31 (p-valor 0,095), sem significância estatística. Não foram encontrados dados da literatura que apoiem esse achado, não existindo estudos que utilizem o VES (*Vitiligo Extent Score*) fazendo correlação com os níveis de 25 (OH) D. Entretanto Doss; El-Rifaie; Gohary et al., (2015) demonstraram que pacientes com níveis de 25 (OH) D ≥ 30 ng/mL tiveram maior BSA (*Body surface área*) afetada em comparação com aqueles com níveis <30 ng/ml. Porém Hassan; Bhat; Majid et al., (2019) demonstrou no seu estudo que o escore VETI (*Vitiligo Extent Tensity Index*) foi relativamente maior em pacientes com nível de 25 (OH) D < 30 ng/ml, conjecturam que o nível de vitamina D pode influenciar na extensão das lesões de vitiligo. Takci; Tekin; Ertugrul et al., (2015) não encontraram correlação dos níveis de vitamina D com os escores de BSA.

Um estudo utilizou o VASI (*Vitiligo Area Scoring Index*) para avaliar a extensão da despigmentação e constatou uma redução nos escores do VASI quando os níveis de 25 (OH) D aumentaram após fototerapia. Nesse mesmo estudo, houve correlação negativa fraca (correlação (q) = -0.325) com a média do VASI após 24 semanas de fototerapia e níveis médios de 25 (OH) D dos pacientes com vitiligo (IBRAHIM; TAIEB; GAMEL et al., 2018). Outro estudo avaliou a correlação da extensão da despigmentação com o VASI e constatou melhoria no VASI e 25 (OH) D nas 6 (ρ= 0.287 e p-valor 0.124) e 12 (ρ= 0,301 e p-valor 0,107) semanas, demonstrando uma correlação fraca e moderada, respectivamente, mas os resultados foram estatisticamente insignificantes (SEHRAWAT; ARORA; CHAURAN et al. 2014). Outro

estudo encontrou correlação insignificante entre os níveis de 25 (OH) D e a extensão da doença (ALY; MOHAMMED; SAYED et al., 2017).

Em relação Índice Relativo de Melanina (IRM) das áreas afetadas pelo vitiligo, que representa a proporção de pigmentação no local da lesão em relação à pele normal disposta simetricamente, foi demonstrado uma fraca correlação negativa. Não foi encontrado estudos que utilizassem o Mexameter para mensurar a pigmentação das lesões de vitiligo fazendo correlação com níveis de vitamina D. Esse achado é compatível com o estudo de Aly; Mohammed; Sayed et al. (2017) que investigou a relação dos níveis de 25 (OH) D e o fototipo da pele dos pacientes com vitiligo não encontrando relação entre as variáveis. Em concordância o estudo de Ustun; Seraslan; Gokce et al. (2014) não encontrou diferença estatística nos níveis de 25 (OH) D em relação ao fototipo da pele dos pacientes com vitiligo. O estudo de Saleh; Fatah; Hamza (2013) também não encontrou significância estatística entre os níveis de 25 (OH) D e o fototipo da pele. Contudo Silverberg; Silverberg; Malka et al. (2010) encontraram níveis insuficientes de 25 (OH) D associados com fototipo da pele nos pacientes com vitiligo.

6.3 CONCLUSÃO DO ESTUDO TRANSVERSAL

Não houve diferença estatística nos níveis de 25 (OH) D dos pacientes com vitiligo quando comparados com indivíduos normais conforme outros estudos demonstraram; não foi encontrado correlação entre a área de superfície corporal afetada pelas lesões de vitiligo e os níveis de 25 (OH) D e não foi encontrado correlação entre o IRM e os níveis de 25 (OH) D.

7 CAPÍTULO III

7.1 RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO PILOTO

Os participantes que ingressaram no ensaio clínico piloto foram divididos em 2 grupos A e B recebendo vitamina D3 e placebo respectivamente. O total de 4 pacientes abandonaram o estudo antes dos 180 dias: 1 no grupo A e 3 no grupo B. Total de 2 pacientes do Grupo A se ausentaram da coleta de 90 dias e 2 pacientes do Grupo A encerraram o estudo com 150 dias de tratamento por opção do médico dermatologista com base nas queixas dos pacientes.

Nesse estudo 83,3% dos pacientes são do sexo feminino e 17,7% pacientes são do sexo masculino; a média total da idade foi de 45 anos (p-valor 0,132). Do total da amostra: 50% referem antecedentes familiares; 50% relatam ter sofrido algum estresse na primeira lesão; 75% dos pacientes referem que utilizam proteção solar e 75% referem piora com a exposição ao sol.

A Tabela 8 resume os dados do questionário sociodemográfico apresentados pelos pacientes divididos em grupo teste (A) e controle (B).

Tabela 8: Dados sociodemográfico dos participantes do ensaio clínico.

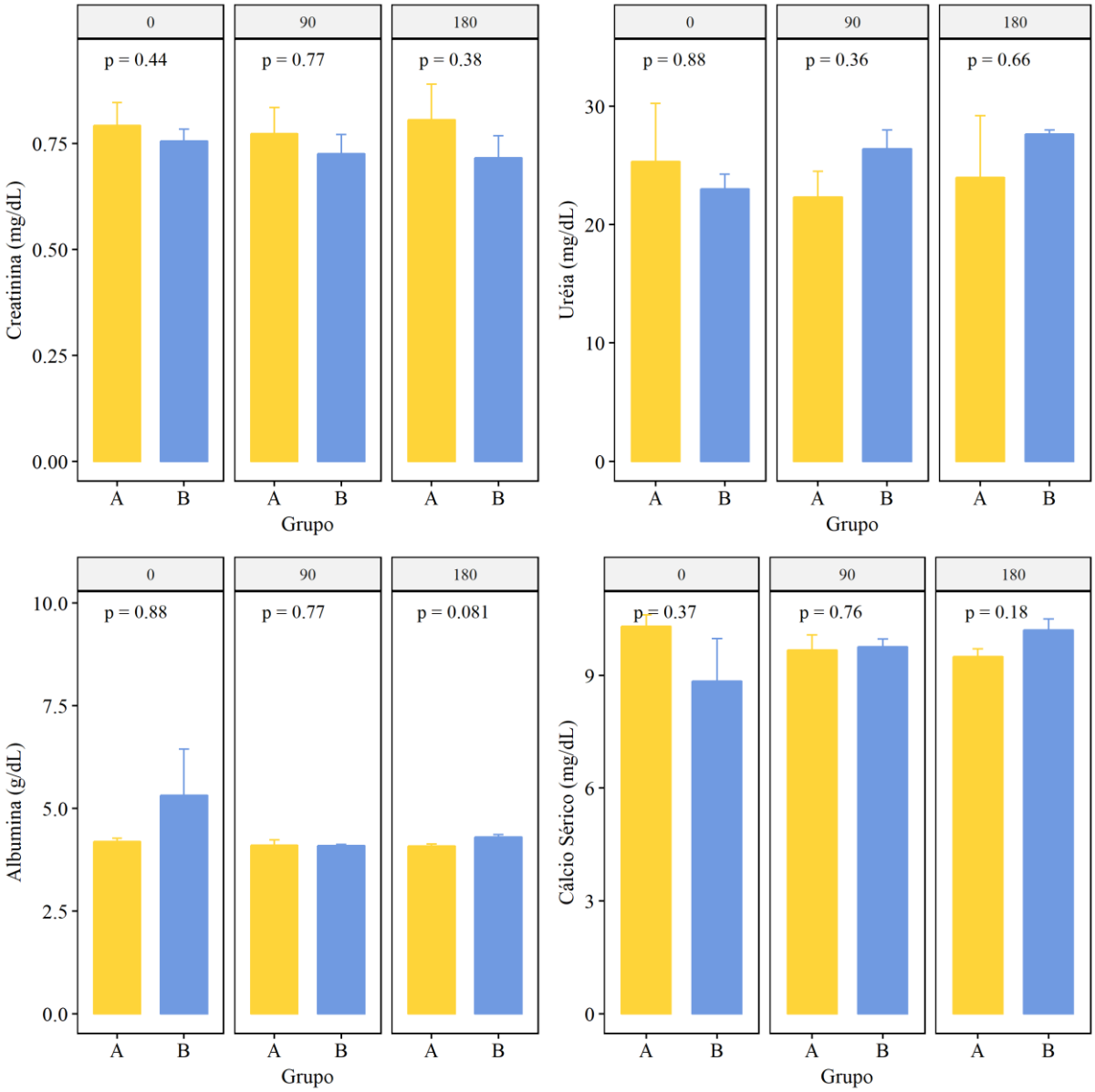
	A	B	Total	p-valor
Sexo, *n (%)*				
Feminino	5 (83,3)	5 (83,3)	10 (83,3)	1,000 [F]
Masculino	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (17,7)	
Estado civil, *n (%)*				
Casado	2 (40,0)	1 (16,7)	3 (27,3)	1,000 [QM]
Solteiro	3 (60,0)	3 (60,0)	6 (54,5)	
Viúvo	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (9,1)	
Divorciado	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (9,1)	
Renda em salário mínimo, *n (%)*				
0	0 (0,0)	1 (20)	1 (9,1)	0,015 [QM]
1	6 (100)	1 (20)	7 (63,6)	
2	0 (0,0)	1 (20)	1 (9,1)	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
6	0 (0,0)	1 (20)	1 (9,1)	
7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
30	0 (0,0)	1 (20)	1 (9,1)	
Escolaridade, *n (%)*				
Fundamental	1 (16,7)	3 (50,0)	4 (33,3)	0,103 [QM]
Médio	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (50,0)	
Superior	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (16,7)	
Antecedentes familiares com vitiligo, *n (%)*				
Sim	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (50,0)	0,567 [F]
Não	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (50,0)	
Estresse na primeira lesão, *n (%)*				
Sim	2(33,3)	4 (66,7)	6 (50,0)	0,567 [F]
Não	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (50,0)	

Alterações nas lesões com estresse, *n (%)*				
Sim	6 (100)	4 (66,7)	10 (83,3)	0,454 [F]
Não	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (16,7)	
Tipo de vitiligo, *n (%)*				
Segmentar	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (16,7)	0,454 [F]
Não-segmentar	4 (66,7)	6 (100)	10 (83,3)	
Sensibilidade ou dor, *n (%)*				
Sim	2 (33,3)	2 (40,0)	4 (33,3)	1,000 [F]
Não	4 (66,7)	4 (66,7)	8 (66,7)	
Pressão Alta, *n (%)*				
Sim	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (10,0)	0,444 [F]
Não	5 (100)	4 (80,0)	9 (90,0)	
Derrame, *n (%)*				
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	*
Não	4 (100)	5 (100)	8 (100)	
Diabetes mellitus, *n (%)*				
Sim	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (8,3)	0,454 [F]
Não	6 (100)	5 (83,3)	11 (91,7)	
Colesterol, *n (%)*				
Sim	1 (25,0)	2 (40,0)	3 (33,3)	1,000 [F]
Não	3 (75,0)	3 (60,0)	6 (66,6)	
Depressão, *n (%)*				
Sim	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (16,7)	0,454 [F]
Não	6 (100)	4 (66,7)	10 (83,3)	
Obesidade, *n (%)*				
Sim	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (11,1)	1,000 [F]
Não	4 (100)	4 (80,0)	8 (88,9)	
Anemia, *n (%)*				
Sim	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (22,2)	0,444 [F]
Não	4 (100)	3 (60,0)	7 (77,8)	
Desordens da tireoide, *n (%)*				
Sim	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (16,7)	1,000 [F]
Não	5 (83,3)	5 (83,3)	10 (83,3)	
Uso de proteção solar, *n (%)*				
Sim	4 (66,7)	5 (83,3)	9 (75,0)	1,000 [F]
Não	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (25,0)	
Piora das lesões com a exposição ao sol, *n (%)*				
Sim	6 (100)	3 (50,0)	9 (75,0)	0,182 [F]
Não	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (25,0)	
Idade, *Média (DP)*	40,3 (13,0)	49,7 (8,8)	45 (11,6)	0,132 [W]

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. DP – Desvio Padrão. [F] Teste Exato de Fisher. [QM] Teste Qui-Quadrado com simulações de Monte-Carlo. [W] Teste de Mann-Whitney. * Teste de Hipóteses não puderam ser calculados.

Para controle dos efeitos colaterais das altas doses de vitamina D3 avaliamos as características bioquímicas dos pacientes como creatinina, uréia, albumina e cálcio sérico. Nenhum dos pacientes tiveram níveis aumentados fora da curva normal após os 180 dias de tratamento. Abaixo o gráfico demonstra a comparação das médias entre os grupos.

Figura 9: Características bioquímicas dos pacientes nos tempos (0, 90 e 180 dias).



Esse estudo considerou os níveis de 25 (OH) D como níveis normais ou suficientes (≥ 30 ng/mL), insuficientes (<30 - > 20 ng/mL) e deficientes (≤20 ng/mL). O grupo A (vitamina D3) no tempo 0 foi observado níveis deficientes em 1 paciente, insuficientes em 2 pacientes e suficientes em 3 pacientes; no grupo B (placebo) no tempo 0, nenhum paciente teve nível deficiente, insuficientes 1 paciente e suficientes em 5 pacientes, obtendo a média 30,7 ± 9,6 ng/mL e 37,0 ± 10,7 ng/mL no grupo A e B, respectivamente. A média dos níveis de 25 (OH)D após 90 dias de tratamento foi 71,42 ± 23,15 ng/mL e 37,33 ± 12,18 ng/mL no grupo A e grupo B, respectivamente. Após 180 dias de tratamento a média do grupo A foi 69,08 ± 7,44 ng/mL e 35,91 ± 11,74 ng/mL. Confome pode ser observado na Tabela 9.

O resultado das médias do IRM no tempo 0 foram de 32,51 ± 8,23 e 24,07 ± 4,43 no grupo A e grupo B, respectivamente; após 90 dias de tratamento as médias foram 36,93 ± 13,77 e 27,03 ± 35,9 no grupo A e B, respectivamente; após 180 dias de tratamento as médias foram 29,53 ± 17,44 e 47,17 ± 11,43 no grupo A e B, respectivamente. Confome pode ser observado na Tabela 9.

As médias da área de superfície corporal afetada (VES) no tempo 0 foram de 2,6% ± 1,11% e 15,74% ± 20,43% nos grupos A e B, respectivamente; após 90 dias de tratamento as médias foram de 4,44% ± 1,22% e 18,71% ± 27,78% nos grupos A e B, respectivamente; após 180 dias de tratamento a média do grupo A foi 2,32% ± 0,31% e no grupo B a média foi 34,16% ± 37,7%. Confome pode ser observado na Tabela 9.

Tabela 9: Médias das variáveis estudadas com ANOVA bivariada avaliando diferença por grupo, momento e a interação entre grupo e momento nos tempos (0, 90 e 180 dias).

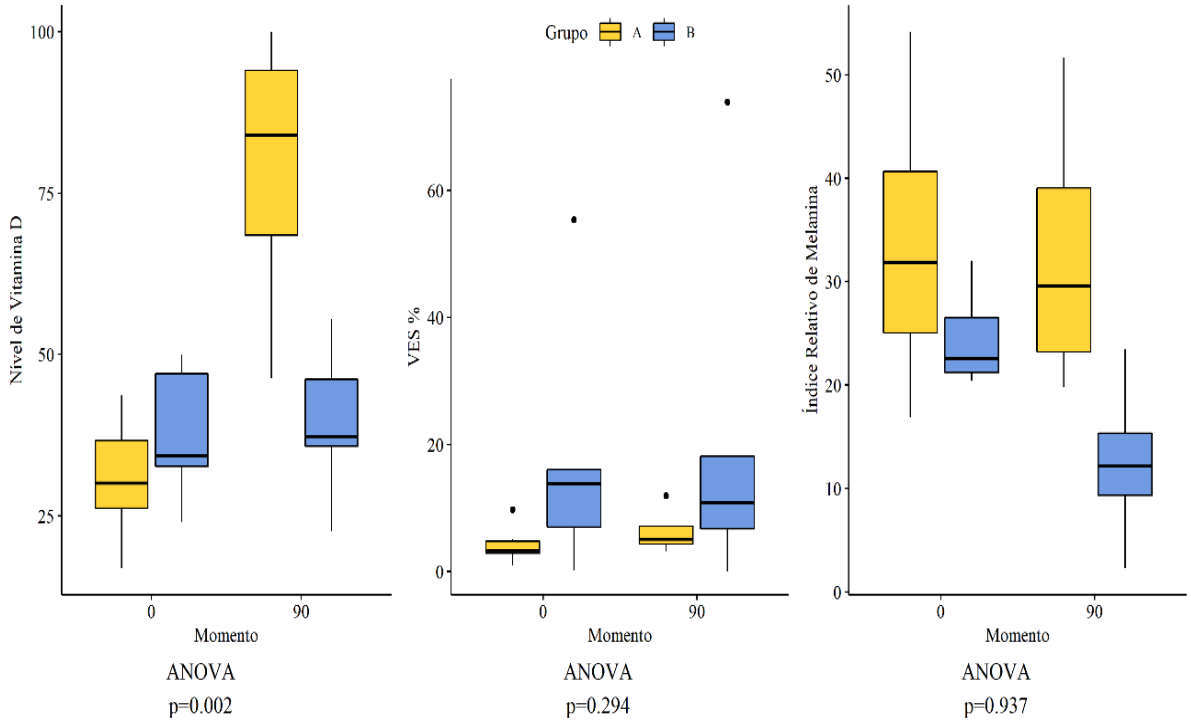
	Grupo			
	A (Vitamina D3) Média (DP)	B (Placebo) Média (DP)	p-valor [W]	ANOVA Momento vs Grupo
25 (OH) D				
0	30,96 ng/mL (5,73)	36,99 ng/mL (9,72)	0,476	0,004
90	71,42 ng/mL (23,15)	37,33 ng/mL (12,18)	0,048	
180	69,08 ng/mL (7,44)	35,91 ng/mL (11,74)	0,100	
p-valor [A]	0,009	0,984		
IRM				
0	32,51% (8,23%)	24,07% (4,43%)	0,067	0,403
90	36,93% (13,77%)	27,03% (35,9%)	0,167	
180	29,53% (17,44%)	47,17% (11,43%)	0,400	
p-valor [A]	0,789	0,392		
VES				
0	2,6% (1,11%)	15,74% (20,43%)	0,352	0,675
90	4,44% (1,22%)	18,71% (27,78%)	0,548	
180	2,32% (0,31%)	34,16% (37,7%)	0,700	
p-valor [A]	0,064	0,625		

Legenda: DP – Desvio Padrão. [W] Teste de Mann-Whitney. [A] ANOVA.

Para avaliação das médias dos níveis de 25 (OH) D, VES e IRM nos tempos 0, 90 e 180 dias foi feita a análise dos grupos afim de verificar a diferença considerando o grupo e o momento. Os dados demonstram que os níveis de 25 (OH) D aumentaram significativamente no Grupo A sendo observado diferença estatística nas médias entre os dois grupos. As médias do IRM também tiveram diferença estatística apesar da correlação negativa que foi

demonstrada. Significando que a vitamina D3 teve impacto na pigmentação da pele após 180 dias de tratamento. Nesta avaliação foi retirado os dados discrepantes dos demais dados. A Figura 10 demonstra as diferenças das médias das variáveis analisadas nesse estudo.

Figura 10: Análise da variância das médias dos níveis de 25 (OH) D, VES e IRM nos tempos 0, 90 e 180 dias.



7.2 DISCUSSÃO DO ESTUDO CLÍNICO PILOTO

Foram avaliados os níveis bioquímicos de creatinina, uréia, albumina e cálcio sérico nos tempos 0, 90 e 180 e não encontramos sinais laboratoriais de toxicidade (hipercalcemia, hipercalciúria ou disfunção renal) nos pacientes. Dois pacientes do grupo A foram retirados do estudo aos 150 dias a critério médico pois se queixaram de sintomas clínicos de possíveis efeitos adversos à alta dose da vitamina D3. Esses pacientes foram retirados da estatística de 180 dias. Porém os níveis de 25 (OH) D inferiores a 750 nmol/L (300 ng/mL) não são sensíveis de causar toxicidade (FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013).

Poucos estudos fizeram suplementação com diferentes dosagens de vitamina D3, não relatando sinais de toxicidade nos pacientes (KARAGUZEL; SAKARYA; BAHADIR et al., 2016; FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013; WATABE; YAMASAKI; ASANO et al., 2018).

A terapia com altas doses de vitamina D3 aumenta a imunidade inata e adaptativa sendo um benefício importante para o tratamento de doenças autoimunes ao longo do tratamento atual com drogas imunossupressoras (FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013). O tratamento com vitamina D3 é seguro e eficaz para manter os níveis suficientes de 25 (OH) D que são necessários para demonstrar a melhoria do vitiligo (WATABE; YAMASAKI; ASANO et al., 2018).

Nesse estudo os níveis de 25 (OH) D aumentaram após 180 dias da suplementação de vitamina D3 no grupo A. O grupo B que recebeu o placebo resultou na diminuição gradativa dos níveis de 25 (OH) D. O aumento dos níveis de 25 (OH) D no grupo A é compatível com outros estudos com suplementação de vitamina D3 que demonstraram elevação dos níveis de 25 (OH) D após a suplementação (KARAGUZEL; SAKARYA; BAHADIR et al., 2016; FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013; WATABE; YAMASAKI; ASANO et al., 2018).

Outros estudos de suplementação como o estudo controlado de Watabe;Yamasaki; Asano et al. (2018) que utilizou doses de 5 000 UI de vitamina D durante 5 meses em pacientes com vitiligo causado por produtos químicos, obtive aumento da pigmentação dos pacientes. Um estudo que utilizou 35 000 UI/dia de vitamina D demonstrou aumento de até 75% da pigmentação nas lesões após 6 meses de tratamento (FINAMOR; SINIGAGLIA-COIMBRA; NEVES et al., 2013). Um estudo realizado com crianças que teve duração de 6 meses

demonstrou aumento da pigmentação nas lesões do vitiligo (KARAGUZEL; SAKARYA; BAHADIR et al., 2016).

Não foi encontrado estudos que utilizassem o VES para medir a área de superfície corporal afetada pelo vitiligo fazendo correlação com níveis de 25 (OH) D, porém alguns estudos utilizaram outros instrumentos para avaliação das lesões de vitiligo.

Doss; El-Rifaie; Gohary et al. (2015) descobriram que os pacientes com níveis de 25 (OH) D ≥30 ng/mL tinham BSA mais alta quando comparados com aqueles que apresentavam níveis de 25 (OH) D <30 ng/mL. No estudo de Hassan; Bhat; Majuid et al. (2019) não foi encontrado relação estatisticamente significativa entre os níveis de 25 (OH) D e o escore VETI, porém foram encontrados escores maiores em pacientes com níveis de 25 (OH) D abaixo de 30 ng/mL. Outro estudo não encontrou correlação estatisticamente significante entre os níveis de 25 (OH) D e a área de superfície corporal afetada (TACKCI; TEKIN; ERTUGRUL et al., 2015).

Por outro lado, um estudo realizado no Egito que utilizou fototerapia demonstrou boa correlação negativa entre os escores do VASI e os níveis de 25 (OH) D após 24 semanas da fototerapia (IBRAHIM; TAIEB; GAMEL et al., 2018). Em estudo realizado na Índia que utilizou fototerapia, após 6 meses encontrou correlação moderada entre os escores do VASI e os níveis de 25 (OH) D (SEHRAWAT; ARORA; CHAUHAN et al., 2014).

7.3 CONCLUSÃO DO ESTUDO CLÍNICO PILOTO

Não houve correlação enre os níveis de 25 (OH) D e o IRM até os 180 dias em ambos os grupos, portanto não tem evidências suficientes de que o aumento dos níveis de 25 (OH) D resulte em pigmentação das lesões causadas pelo vitiligo após 90 e 180 dias da intervenção. Porém os resultados indicam que a suplementação de vitamina D3 na dosagem de 35 000 UI estabiliza a pigmentação dos pacientes com vitiligo. Também não houve correlação entre os níveis de 25 (OH) D e a área de superfície corporal afetada em ambos os grupos.

Quanto a segurança do uso da dose de 35000 UI, nossos dados mostram que os pacientes não tiveram alterações na bioquímica analisada e a vitamina D3 se mostrou relativamente segura porém houveram dois pacientes que apresentaram possíveis efeitos adversos que provavelmente estão associados a hipervitaminose onde os mesmos podem ter predisposição a apresentar os efeitos adversos.

São necessários mais estudos com amostras maiores para investigação do papel da vitamina D na fisiopatologia do vitiligo bem como a caracterização dos polimorfismos do gene VDR nos estudos de suplementação para avaliar as variações das respostas dos pacientes ao tratamento e estudos com suplementação de vitamina D com o objetivo de definir a dose, verificar a eficácia e segurança da vitamina D.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectiva futura pode ser citado a associação de uma dieta pobre em cálcio para aprimorara o protocolo da vitamina D, para otimizar o tratamento do vitiligo e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Além das analises já realizadas, acrescentar análise do PTH para maior controle da toxicidade e possibilidade de exames adicionais como exames de imagem, para investigação de possíveis efeitos adversos. É necessário aumentar a amostra e o tempo de suplementação para se obter resultados mais expressivos que apoiem o uso da vitamina D3 como tratamento coadjuvante na busca da repigmentação das lesões de vitiligo.

REFERÊNCIAS

ABDEL-MALEK, Z. A.; ROSS, R.; TRINKLE, L.; SWOPE, V.; PIKE, J. W.; NORDLUND, J. J. Hormonal effects of vitamin D3 on epidermal melanocytes. **J Cell Physiol** 1988.

AGMON-LEVIN, N.; THEODOR, E.; SEGAL, R. .; SHOENFELD, Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. **Clin Rev Allergy Immunol,** 2013.

ÅIVO, J.; HÄNNINEN, A.; ILONEN, J.; SOILU-HÄNNINEN, M. Vitamin D3 administration to MS patients leads to increased serumlevels of latency activated peptide (LAP) of TGF-beta. **Bratisl Med J**, 2016; 117 (3) 148 – 151. DOI: 10.4149/BLL_2016_028.

AKAY, B. N.; BOZKIR, M.; ANADOLU, Y.; GULLU, S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. **JEADV**, 2010.

ALGHAMDI, K.; KUMAR, A.; MOUSSA, N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. **Indian JDermatol Venereol Leprol,** 2013.

ALIKHAN, A.; FELSTEN, L. M.; DALY, M.; PETRONIC-ROSIC, V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. **J Am Acad Dermatol**. 2011.

ALKHATEEB, A.; FAIN , P. R.; THODY, A.; BENNETT, D. C.; SPRITZ, R. A. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian Probands and Their Families. **Pigment Cell & Melanoma Research.** 2003.

ALY, D.; MOHAMMED, F.; SAYED, K.; GAWDAT, H.; MASHALY, H.; HAY, R. A.; ELIAS, T.; AGAIBY, M. Is There a Relation between Vitamin D and Interleukin-17 in Vitiligo? A Cross-Sectional Study. **Dermatology.** Egipt, 2017.

ANTICO, A.; TAMPOIA, M.; TOZZOLI, R.; BIZZARO, N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. **Autoimmun Rev.,** 2012.

ARANOW, C. Vitamin D and the immune system. **J Investig Med,** 2011; 59: 881–886.

ARANOW, C.; KAMEN, D.L.; DALL'ERA, M.; MASSAROTTI, E.M.; MACKAY, M.C.; KOUMPOURAS, F.; COCA, A.; CHATHAM,W.W.; CLOWSE, M.E.B.; CRISCIONE-SCHREIBER, L.G.; CALLAHAN,S.; GOLDMUNTZ, E.A.; KEYES-ELSTEIN, L.; OSWALD, M.; GREGERSEN, P.K.; DIAMOND, B. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Effect of Vitamin D3 on the Interferon Signature in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. **ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY** Vol. 67, No. 7, July 2015, pp 1848–1857. DOI: 10.1002/art.39108

ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. **Ann Rheum Dis** 2007.

ASHTARI, F.; TOGHIANIFAR, N.; ZARKESH-ESFAHANI, S.H.; MANSOURIAN,M. Short-Term Effect of High-Dose Vitamin D on the Level of Interleukin 10 in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Neuroimmunomodulation,** 2015;22:400–404.

AYDINGOZ; BINGUL; DOGRU-ABBASOGLU et al. Analysis of Vitamin D Receptor Gene AZULAY-ABULAFIA, L. et al. **Atlas de Dermatologia:** da semiologia ao diagnóstico. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

BARRAL D., BARROS A.C., ARAÚJO R.P.C. Vitamina D: uma abordagem molecular. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, 2007; 7(3):309-15.

BASAK, P.Y.; ADILOGLU, A.K.; CEYHAN, A.M.; TAS, T.; AKKAYA, V.B. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. **J Am Acad Dermatol**; , 2009.

BEHESHTI, A.; GHADAMI, H.; BARIKANI, A,; MANOUCHEHRI, F. H. Assessment of vitamin D plasma levels in patients with vitiligo vulgaris. **Acta Med Iran**. 52(8):601-606.

BENDIX-STRUVE, M.; BARTELS, L. E. ; AGNHOLT, J; DIGE, A.; JØRGENSEN, S. P.; DAHLERUP, J. F. Vitamin d3 treatment of Crohn's disease patients increases stimulated T cell IL-6 production and proliferation. **Aliment Pharmacol Ther** 2010; 32: 1364–1372.

BELLEI, B.; PITISCI, A.; OTTAVIANI, M. et al. Vitiligo: a possible model of degenerative diseases. **PLoS One,** 2013.

BIRLEA, S. A.; BIRLEA, M.; CIMPONERIU, D. et al. Autoimmune diseases and vitamin D receptor Apa-I polymorphism are associated with vitiligo in a small inbred Romanian community. **Acta Derm Venereol,** 2006.

BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GIOVANNUCCI, E.; WILLETT, W. C.; et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **Am J Clin Nutr**. 2006.

BIZZARO, G,; ANTICO, A.; FORTUNATO, A.; BIZZARO, A. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit?. **Isr Med Assoc J. IMAJ,** 2017.

BOISSY, R.E.; MANGA, P. On the etiology of contact/ occupational vitiligo. **Pigment Cell Res Spons Eur Soc Pigment Cell Res Int Pigment Cell Soc**, 2004.

BONIFACE, K.; SENESCHAL, J.; PICARDO, M.; TAÏEB, A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. **Clinic Rev Allerg Immunol** , 2018.

BOZA, J.C.; KUNDU, R. P.; FABBRIN, A.; HORN, R.; GIONGO,N.; CESTARI, T. F. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the vitiligo-specifi c health-related quality of life instrument (VitiQoL) into Brazilian Portuguese. **An Bras Dermatol.** 2015.

BRASIL. Manual de Submissão dos Dados de Qualidade Referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaios Clínicos – Medicamentos Sintéticos e Semissintéticos / Brasília. Anvisa. 2017.

BYSTRYN, J.C.; XIE, Z. Neoplastic hypomelanoses. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, eds. The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology. New York: Oxford University Press, 1998.

CASTRO, C. C. S. de; MIOT, H. A. Prevalence of vitiligo in Brazil—A population survey. **Pigment Cell Melanoma Res.** 2018.

CASTRO, C.C.S. Fatos e definição de vitiligo. In: CASTRO C.C.S.; AZAMBUJA, R.D. CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 55, n. 8, p. 566-575, Nov. 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800010&lng=en&nrm=iso>. access on 23 Aug. 2019. http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010.

CATUCCI BOZA, J. Qualidade de vida em pacientes adultos e pediátricos com vitiligo: estudo baseado em questionários de qualidade de vida genéricos e específicos. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, 2016.

DELL'ANNA, M.L.; MARESCA, V.; BRIGANTI, S. et al. Mitochondrial impairment in **Dermatology,** 2018.

DERAKHSHANDI, H.; ETEMADIFAR, M.; FEIZI, A.; ABTAHI, S.; MINAGAR, A.; ABTAHI, M.; ABTAHI, Z.; DEHGHANI, A.; SAJJADI, S.; TABRIZI, N. Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial. **Acta Neurol Belg**, 2012. DOI 10.1007/s13760-012-0166-2.

DOSS, R. W.; EL-RIFAIE, A.; GOHARY, Y. M.; RASHED, A. R. Vitamin D Receptor Expression in Vitiligo. **Indian J Dermatol.** India, 2015.

EL-HANBULI, H. M.; DAWOUD, N. M.; MAHMOUD, R. H. Narrow- band UVB effects on cutaneous vitamin D receptor expression and serum 25- hydroxyvitamin D in generalized vitiligo. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. 2018;34:175–183.

EZZEDINE, K.; ELEFTHERIADOU, V.; WHITTON, M.; GEEL, N. V. Vitiligo. **Lancet,** 2015.

EZZEDINE, K.; LIM, H.W.; SUZUKI, T.; KATAYAMA, I.; HAMZAVI, I.; LAN, C.C.; Revised classification/ nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. **Pigment Cell Melanoma Res.Bordeau**, France, 2012.

FINAMOR, D. C.; SINIGAGLIA-COIMBRA, R.; NEVES,L. C. M.; GUTIERREZ, M.; SILVA, J. J.; TORRES, L. D.; SURANO, F.; NETO, D. J.; NOVO, N. F. JULIANO, Y.; LOPES, A. C.; COIMBRA, C. G.A pilot study assessing the effectof prolongedadministration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. **Dermato-Endocrinology**; January/February/March 2013.

FISHMAN P et al. Vitiligo antibodies are effective against melanoma. **Cancer;** 72: 2365-2369, 1993.

FITZPATRICK, T. B. Mechanisms of phototherapy of vitiligo. **Arch Dermatol**. 1997.

GEEL, N.V.; LOMMERTS, J.; BEKKENK, M.; WOLKERSTORFER, A.; PRINSEN, C. A. C.; ELEFTHERIADOU, V.; TAÏEB, T.; PICARDO, M.; EZZEDINE, K.;
GOMES, I. A.; DE CARVALHO, F. O.; DE MENEZES, A. F.; ALMEIDA, F. M.; SHANMUGAM, S.; DE SOUZA SIQUEIRA QUINTANS, J.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; DE MOURA, T. R.; OLIVEIRA, P. D.; DE SOUZA ARAÚJO, A. A. The role of interleukins in vitiligo: a systematic review. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2018.
HABIF, T. P. Skin Disease, diagnosis and treatment. Including Andrews books - translations doctor Parvin Mansouri, Alborz Salvati doctor, doctor Pejman steward - Publishing lofty ideas – Pp. 366 365. Tehran, 2011.

GOLAN, D.; HALHAL, B.; GLASS-MARMOR,L.; STAUN-RAM,E.; ROZENBERG,O.; LAVI,I.; DISHON,S.; BARAK,M.; ISH-SHALOM,S.; MILLER, A. Vitamin D supplementation for patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta: a randomized controlled trial assessing the effect on flu-like symptoms and immunomodulatory properties. **Neurology**, 2013, 13:60.

HARNING, R.; CUI, J.; BYSTRYN, J.C. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. **J Invest Dermatol**; 97:1078-1080, 1991.

HASSAN, I.; BHAT, Y.J.; MAJID, S.; SAJAD, P.; RASOOL, F.; MALIK, R.A.; HAQ, I.U. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Vitiligo – A Case-control Study. **Indian Dermatology Online Journal,** 2019.

HEWISON, M. Vitamin D, immunity and human disease. **Clin Rev Bone Miner Metab** 2010; 8: 32.

HIREMATH, G.S.; CETTOMAI, D.; BAYNES, M.; RATCHFORD, J.N.; NEWSOME, S.; HARRISON, D.; KERR, D.; GREENBERG, B.M.; CALABRESI, P.A. Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis,** 2009; 15: 735–740.

HOLICK, M. F. High prevalence of vitamin D inadequency and implications for health. **Mayo Clin Proc,** 2006..

HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr, 2004**.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**. 2007.

HYPPONEN, E.; LAARA, E.; REUNANEN, A.; JARVELIN, M. R.; VIRTANEN, N. M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **Lancet,** 2001.

IANNELLA, G.; GRECO, A.; DIDONA, D.; DIDONA, B.; GRANATA, G.; MANNO, A.; IBRAHIM, H.;TAIEB, M. E.; GAMEL, Z. E.; SAIED, A. R. E.Effect of narrow-band ultraviolet B on the serum of25-hydroxyvitamin D in vitiligo patients. **Journal of Cosmetic dermatology,** 2018.

JØRGENSEN, S.P.; AGNHOLT, J.; GLERUP, H.; LYHNE, S.; VILLADSEN, G.E.; HVAS, C.L.; BARTELS, L.E.; KELSEN, J.; CHRISTENSEN, L.A.; DAHLERUP, J.F. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. **Aliment Pharmacol Ther**. 2010 Aug;32(3):377-83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x. Epub 2010 May 11.

KARAGÜN, E.; ERGIN, C.; BAYSAK, S.; ERDEN, G,; AKTAŞ, H.; EKIZ, Ö. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. **Advances in Dermatology and Allergology**. Turkya, XXXIII,2016.

KARAGÜZEL, G.; SAKARYA, N. P.; BAHADIR, S.; YAMAN, S.; OKTEN, A. E. Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: A prospective study. **Clinical Nutrition ESPEN**, 2016.

KHURRUM, H.; ALGHAMDI, K. M. The Relationship Between the Serum Level of Vitamin D and Vitiligo: A Controlled Study on 300 Subjects. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery,** 2015.

KIRA, M.; KOBAYASHI, T.; YOSHIKA, W. A. K. Vitamin D and the skin. **J Dermatol** 2003. LEE, H.; LEE, M.H.; LEE, D.Y.; KANG, H.Y.; KIM, K.H.; CHOI, G.S.; SHIN, J.; LEE, H.J.; KIM, D.H.; KIM, T.H.; LEE, A.Y.; LEE, S.C.; LEE, S.; KIM, K.W.; HANN, S.K.; PARK, C.J.; OH, S.H. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. **Yonsei Med J**., 2015.

LI, K.; SHI, Q.; YANG, L.; LI, X.; LIU, L.; WANG, L.; LI, Q.; WANG, G.; LI, C.-Y.; GAO, T.-W. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. **Br J Dermatol** 2012.

LI; SHI; YANG et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. **British Journal of Dermatology,** 2012.

LIPS, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocr Rev**. 2001

LUZ, L. L. da; SANTOS, S. L. dos; PARTATA, A. Vitiligo e seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, 2014.

MARESCA, V.; ROCCELLA, M.; ROCCELLA, F. et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. **J Invest Dermatol**, 1997.

MARQUES, C. D. L.; DANTAS, A. T.; FRAGOSO, T. S.; DUARTE, A. L. B. P. A Vitamin D and Interleukin-17 in Vitiligo? A Cross-Sectional Study. **Dermatology**, 2017.

MORA, J. R.; IWATA, M.; VON ANDRIAN, U. H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. **Nat Rev Immunol** 2008; 8: 685–698. 8.

MORENO, L. A.; VALTUENA, J.; PEREZ-LOPEZ, F.; GONZALEZ-GROSS, M. Health effects related to low vitamin D concentration: beyond bone metabolism. **Ann Nutr Metab** 2011.

MOSAYEBI, G.; GHAZAVI, A.; GHASAMI, K.; JAND, Y.; KOKHAEI, P. Therapeutic Effect of Vitamin D3 in Multiple Sclerosis Patients. **Immunological Investigations**, 40:627–639, 2011.

MURIS, ANNE-HILDE, SMOLDERS, JOOST, ROLF, LINDA, THEWISSEN, MARIELLE, HUPPERTS, RAYMOND, DAMOISEAUX, JAN, group, SOLARIUM study, Immune regulatory effects of high dose vitamin D3 supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFNβ; the SOLARIUM study, **Journal of Neuroimmunology** (2016), doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.018.

NASCIMENTO L. M.; MIRA, M. T.; CASTRO, C. C. Vitiligo--part 1. A ten-year retrospective study. **Dermatology** 2013;227: 311-5.

NAUGHTON, G.K.; REGGIARDO, M.D.; BYSTRYN, J.C. Correlation between vitiligo antibodies and extent of dispigmentation in vitiligo. **J Am Acad Dermatol**. 15:978-981, 1986.

NORRIS, D.A.; CAPIN, L.; MUGLIA, J.J. et al. Enhaced susceptibility of melanocytes of different immunologic effector mechanisms in vitro: potential mechanisms for postinflammatory hypopigmentation and vitiligo. **Pigment Cell Research**, 1998.

OCHOA-RAMÍREZ; DÍAZ-CAMACHO; BECERRA-LOAIZA et al. Catalase but not vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with nonsegmental vitiligo in Northwestern Mexicans. **International Journal of Dermatology**, 2019.

OSMAN, A.M.; ELKORDUFANI, Y.E.; ABDULLAH, M.A. The Psychological Impact of vitiligo in adult Sudanes patients. **African Journal of Psychiatry.** South Africa, 2009.
peripheral blood mononuclear cells during the activephase of vitiligo. **J Invest Dermatol**, 2016.

PICARDO, M.; DELL'ANNA, M. L.; EZZEDINE, K.; HAMZAVI, I.; HARRIS, J. E.; PARSAD, D.; TAIEB, A. Vitiligo. **Primer,** 2015.

PIATONI, S.; ANDREOLI, L.; SCARSI, M.; ZANOLA, A.; DALL'ARA, F.; PIZZORNI, C.; CUTOLO, M.; AIRO`, P.; TINCAN, A. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. **Lupus** (2015) 24, 490–498. DOI: 10.1177/0961203314559090.

PIOTROWSKA; A.; WIERZBICKA, J.; ŻMIJEWSKI, A. Vitamin D in the skin Physiology and pathology. **Acta Biochimica Polonica**. Vol. 63, Polymorphisms in Vitiligo. **Dermatology,** 2012.

REICH, K.M.; FEDORAK, R.N.; MADSEN, K.; KROEKER, K.I. Role of Vitamin D in Infliximab-induced Remission in Adult Patients with Crohn's Disease. **Inflamm Bowel Dis**, Volume 22, Number 1, January 2016. DOI 10.1097/MIB.0000000000000588.

ROMAGNANI, S. Regulation of the T cell response. **Clin Exp Allergy** 2006.
ROSA, E.C.; NATALI, M.R.M. Vitiligo: um problema que não pode passar em branco. **Revista Saúde e Pesquisa,** 2009.

SAHOO, A.; LEE, B.; BONIFACE, K. et al. MicroRNA-211 regulates oxidative phosphorylation and energy metabolism in human vitiligo. **J Invest Dermatol**, 2017.

SEHGAL, V.N.; SRIVASTAVA, G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**. 2007;73:149-56.

SEHRAWAT, M.; ARORA, T. C.; CHAUHAN, A.; KAR, H. K.; POONIA, A.; JAIRATH, V. Correlation of Vitamin D Levels with Pigmentation in VitiligoPatients Treated with NBUVB Therapy. **ISRN Dermatology,** 2014.

SHETH, V.M.; GUO, Y.; QURESHI, A. A. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. **Dermatology,** 2013.

SILVERBERG, J. I.; SILVERBERG, A. I.; MALKA, E.; SILVERBERG, N. B. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitaminD levels in patients with vitiligo vulgaris. **J Am Academ Dermatol,** 2010.

SOBEIH, S.; MASHALY, H. M.; GAWDAT, H.; AMR, K.; HAMID, M. F. A.; SHAALAN, E. Evaluation of the correlation between serum levels of and vitamin D receptor gene polymorphisms in an Egyptian population. **International Journal of Dermatology**, 2016.

SOTIRCHOS, E.S.; BHARGAVA, P.; ECKSTEIN, C.; HAREN, K. V.; BAYNES, M.; NTRANOS, A.; GOCKE, A.; STEINMAN, L.; MOWRY, E.M.; CALABRESI, P.A. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple Sclerosis**. Neurology**, 2016.

SPEECKAERT, R. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. **Journal of Investigative Dermatology.** 2016, Volume 136.

SPEECKAERT, R.; GEEL, N. Distribution patterns in generalized vitiligo. **JEADV**, 2015.

STEINER, D.; BEDIN, V.; MORAES, M. B.; VILLAS, R. T.; STEINER, T. Vitiligo. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, 2004.

STEFFENSEN, L.H.; BRUSTAD, M.; KAMPMAN, M.T. What is needed to keep persons with multiple sclerosis vitamin D-sufficient throughout the year? **J Neurol** (2013) 260:182–188. DOI: 10.1007/s00415-012-6611-6.

SZCZURKO O. Boon H.S. A systematic review of natural health product treatment for vitiligo. **BMC Dermatology,** 2008, DOi:10.1186/1471-5945-8-2.

TAKCI, Z.; TEKİN, O.; ERTUĞRUL, D. T.; KARADAĞ, A. S.; AKIN, K. O. A case-control study: evaluation of vitamin D metabolism in patients with vitiligo. **Turkish Journal of Medical Sciences**, 2015.

UPALA, S.; SANGUANKEO, A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. 2016.

USTUN, I.; SERASLAN, G.; GOKCE, C.; MOTOR, S.; CAN, Y.; UGUR INAN, M.; YILMAZ, N. Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. **Acta Dermatovenerol Croat,** 2014.

Vitiligo: manual de pacientes e familiares. Brasília: Apoio Farmacocinética, 2013.

WATABE, A.; YAMASAKI, K.; ASANO, M.; KANBAYASHI, Y.; NASU-TAMABUCHI, M.; TERUI, H.; FURUDATE, S.; KAKIZAKI, A.; TSUCHIYAMA, K.; KIMURA, Y.; ITO, Y.; KIKUCHI, K.; AIBA, S. Efficacy of oral cholecalciferol on rhododendrol-inducedvitiligo: A blinded randomized clinical trial**. Journal of dermatology**, 2018 Apr;45(4):456-462. doi: 10.1111/1346-8138.14244.

WOBKE, T. K.; SORG, B. L.; STEINHILBER, D. Vitamin D in in € flammatory diseases. **Front Physiol,** 2014.

XIE, H.; ZHOU, F.; LIU, L. et al. Vitiligo: how do oxidative stressinduced autoantigens trigger autoimmunity? **J Dermatol Sci,** 2016.

YANG, X.; YAN, L.; HA, D.; QU, L.; LIU, L.; TAO, Y. Changes in sICAM-1 and GM-CSF levels inskin tissue fluid and expression of IL-6, IL-17and TNF-α in blood of patients with vitiligo. **Experimental and Therapeutic Medicine 17**, 2019.

ZAMANI M et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. **Br J Dermatol**., 2001.

ZANINI, M; WULKAN, C.; MACHADO-FILHO, C.D.A.S. Vitiligo: há ou não melanócitos? **Medicina Cutânea Ibero-Latina-Americana**. V. 30, n. 4, p. 152-152, 2002.

ZHANG, X.; WANG, W.; LI, Y.; WANG, H.; LIU, R.; ZHU, L. Serum 25-hydroxyvitamin D status in chinese children with vitiligo: a case-control study. **Clinical Pediatrics,** 2017.

ANEXO I

UFS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DOS NÍVEIS DE VITAMINA D E SUPLEMENTAÇÃO ORAL NA REPIGMENTAÇÃO DE LESÕES CAUSADAS PELO VITILIGO

Pesquisador: DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 99313318.6.0000.5546

Instituição Proponente: Universidade Federal de Sergipe

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.475.617

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1212617.pdf, postado em 20/05/2019).

Introdução:

Vitiligo é uma doença comum caracterizada por manchas hipopigmentadas com diferentes formas e tamanhos bem demarcados. É causado pela destruição de melanócitos funcionais na epiderme, sendo considerado um transtorno autoimune que afeta 1-4% da população mundial, sem distinção de gênero (ALGHAMDI et al, 2013).Segundo Ezzedine e cols. (2012) a classificação clínica do vitiligo é dada como segmentar e não segmentar. A forma segmentar é rara, e pode afetar dois ou mais segmentos, respeitando a linha média corporal, com tendência a seguir o dermátomo correspondente. A apresentação mais comum é a não segmentar, com os subtipos: mucosa; acrofacial; generalizada ou comum; universal e mista. Picardo e colaboradores (2015) afirmaram que o vitiligo é causado por processos degenerativos e autoimunes complexos caracterizando a doença pela perda de melanócitos funcionais através de múltiplos mecanismos que incluem anormalidades metabólicas, estresse oxidativo, geração de mediadores inflamatórios e respostas autoimunes afetando a vida do paciente biologicamente e psicologicamente. Está associado a

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Bairro: Sanatório **CEP:** 49.060-110
UF: SE **Município:** ARACAJU
Telefone: (79)3194-7208 **E-mail:** cephu@ufs.br

outras doenças autoimunes, incluindo tireoidite autoimune e diabetes mellitus tipo 1.Luz et al (2014) admite que a teoria autoimune parece ser a mais aceitável, já que existe a destruição de melanócitos, secundária à de autoanticorpos, onde existe grande número de linfócitos T citotóxicos específicos para antígenos melanócitos no vitiligo, explicando assim um ataque direto e específico aos melanócitos. Picardo et al (2015) ainda acrescenta que a associação com polimorfismos, presença de infiltrados perilesionais de células T proeminentes e expressão de citocinas demonstram o papel da autoimunidade na doença.O estudo de Marques et al (2010) relata que existe relação entre a deficiência de vitamina D e várias doenças autoimunes, sugerindo que a vitamina D seja um fator extrínseco capaz de afetara prevalência de doenças autoimunes.A vitamina D é um hormônio esteróide que gera uma ampla gama de respostas biológicas, sua forma ativa é o calcitriol (1,25-di-hidroxi vitamina D ou 1,25 (OH) 2D), e estima-se que cerca de 10% dos genes humanos são direta e/ou indiretamente responsivos à vitamina D (FINAMOR et al, 2013).O efeito da vitamina D no sistema imunológico resulta em aumento da imunidade inata associado a regulação profusa da imunidade adquirida, o que demonstra uma relação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes como diabetes mellitus insulino dependente, esclerose múltipla, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico e doença inflamatória intestinal (MARQUES et al, 2010). Finamor et al (2013) em estudo piloto afirmaram que as avaliações das necessidades diárias de vitamina D3 para pacientes portadores de doenças auto-imunes devem levar em conta as características das consequências de polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo que originam uma resistência à vitamina D, ou seja, é necessário um nível sérico aumentado da vitamina D para atingir as concentrações ideais do calcitriol (1,25 (OH) 2D3) dentro das células imunes.Marques et al (2010) sugerem que a vitamina D e seus análogos previnem o desenvolvimento de doenças autoimunes como também podem ser utilizados no seu tratamento. A suplementação de vitamina D demonstra uma terapêutica efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, diabetes mellitus tipo 1, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e lúpus eritematoso sistêmico.Sendo assim, surge o interesse em evidenciar o papel da vitamina D na atividade da doença e na prevenção de novas lesões, tendo em vista que o tratamento convencional não tem uma resposta padrão em todos os pacientes. Existe a relevância em tratar o assunto porque encontram-se publicados poucos estudos que avaliem a eficácia do uso da vitamina D quando se refere a repigmentação em prol do tratamento de lesões causadas pelo vitiligo. Esses estudos levantam evidências de que a deficiência da vitamina D compõe parte da etiopatogenia do vitiligo.

Hipótese: Existem diferentes mecanismos pelos quais a vitamina D atua no tratamento de Vitiligo sendo capaz de suprimir a ativação de células T e a liberação de citocinas, como TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa). Por causa do seu papel na imunidade inata a vitamina D pode proteger os melanócitos contra-ataques autoimunes, promover a diferenciação e proliferação de melanócitos, garantindo a produção de novos melanócitos excedendo a taxa em que os melanócitos maduros estão morrendo (IBRAHIM et al, 2018). Segundo Upala et al. (2016) em sua revisão sistemática com metanálise, levanta uma forte evidência de que a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D é significativamente menor em pacientes com vitiligo em comparação com controles saudáveis. Essa evidência aumenta a perspectiva de suplementação de vitamina D podendo ser usada para tratar doenças autoimunes e distúrbios da pele como vitiligo. Ibrahim et al (2018) demonstrou que os níveis de 25 (OH) D eram significativamente menores em pacientes com vitiligo em comparação aos controles, a média foi 34,64 ± 3,03 nmol/L a 76,7± 10,73 nmol/L, respectivamente, (p <0,0001). Em estudo aberto desenvolvido por Finamor et al (2013) todos os pacientes apresentaram baixos níveis de 25 (OH) D3 (30 ng/mL ou 75 nmol / L), com uma média de 18,4 ± 8,9 ng/mL em pacientes com vitiligo. Após 6 meses de tratamento com suplementação com vitamina D (35.000 UI por dia), os níveis de 25 (OH) D aumentaram significativamente, 132,5 ± 37,0 ng/mL e foi observado repigmentação de 1-25% em 4 pacientes; 26-50% em 5 pacientes; 51-75% em 5 pacientes, 2 pacientes não apresentaram repigmentação das lesões de vitiligo e nenhum paciente apresentou repigmentação maior que 75%.Watabe et al (2018), também encontraram diferença estatística no aumento dos níveis de vitamina D após suplementação oral de colecalciferol com 5.000 UI/dia durante 5 meses, resultando em níveis de 78,2 ± 22,6 ng/mL (p <0,0001), 18 dos 22 pacientes do grupo de intervenção com vitamina obtiveram melhora (uma diminuição na área de vitiligo e/ou um aumento de pigmentação) observada por pelo menos um dos dermatologistas e quatro foram julgados como nenhuma mudança por todos os três dermatologistas. Nenhum paciente foi avaliado como exacerbado (aumento da área de vitiligo e/ou diminuição da pigmentação), enquanto que quatro no grupo controle foram avaliados como exacerbados por todos os três dermatologistas. Existem poucos estudos com suplementação de vitamina D na repigmentação das lesões de vitiligo, porém as evidências encontradas apontam que a deficiência de vitamina D tenha papel importante no desenvolvimento do vitiligo. Vale salientar que os estudos que investigam os níveis de vitamina D nos pacientes com vitiligo demonstram deficiência da vitamina, revelando uma tendência negativa dos níveis séricos de 25 (OH) D. Por este motivo é relevante que surjam pesquisas que investiguem o papel da vitamina D na prevenção

e desenvolvimento do vitiligo.

Metodologia Proposta: Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, triplo cego, envolvendo três investigadores que atuarão da seguinte forma: investigador 1 (será responsável pela avaliação dos sujeitos e mensuração de todas as variáveis, antes e após o tratamento), investigador 2 (realizará a dispensação do medicamento) e investigador 3 (ficará responsável pela análise estatística dos dados tabulados). A distribuição aleatória será feita por meio de envelopes opacos selados, contendo as letras A e B, correspondendo aos 2 grupos de estudo. A distribuição aleatória dos sujeitos será realizada na proporção de 1:1, a fim de garantir proporcionalidade do número de sujeitos alocados nos 2 grupos.Ainda existirá um terceiro grupo saudável exclusivamente para comparação dos níveis séricos de vitamina D de pacientes com vitiligo e indivíduos saudáveis.A coleta dos dados ocorrerá no ambulatório específico da dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Será estudada toda a população diagnosticada com vitiligo atendida pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da UFS no período de junho de 2018 a dezembro 2018. Todos os sujeitos da pesquisa deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE A). Os tratamentos serão disponibilizados aos pacientes por prescrição médica com frascos idênticos, de coloração opaca devidamente rotulados e codificados (ANVISA, 2017). Os mesmos receberão orientação específicas sobre a utilização e armazenamento do medicamento. Os pacientes receberão acompanhamento mensalmente para avaliação das variáveis. Após o término da pesquisa, todos os pacientes receberão o mesmo tratamento específico para o vitiligo disponibilizado no ambulatório de dermatologia. As avaliações das variáveis do estudo serão realizadas antes do início do tratamento e mensalmente até o término do estudo. Serão feitos registros fotográficos para avaliação macroscópica das lesões do vitiligo padronizado por uma câmera digital (Cyber-shot 5.1MP – SONY ®).A área de superfície corporal afetada com vitiligo será mensurada pelo VES (Vitiligo Extent Score), para quantificar as variáveis: elasticidade, pigmentação e eritema, perda de água transepidérmica e oleosidade da pele será utilizado o aparelho MPA Systems - Multi Probe Adapter.A análise dos níveis de 25-hidroxi-vitamina D será feita através do método quimioluminescência em laboratório especializado. O paciente será orientado a comparecer ao dia agendado da consulta com o dermatologista para coleta de sangue. O exame será custeado pela pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar os efeitos da sua suplementação oral na repigmentação das lesões causadas pelo vitiligo.

Objetivo Secundário: Analisar os níveis séricos de vitamina D como sendo um fator para o desenvolvimento de vitiligo;Avaliar a eficácia da terapêutica com vitamina D na repigmentação de lesões causadas pelo vitiligo;Caracterizar o perfil sociodemográfico dos indivíduos portadores de vitiligo;Realizar uma revisão sistemática na literatura sobre o uso de altas doses de vitamina D em pacientes com doenças autoimunes;Correlacionar os níveis de vitamina D com o número de lesões de vitiligo e o tempo da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisa terá os seguintes riscos: tendo como base a resolução 510/16 e 466/12, todas as pesquisas que envolvem seres humanos envolvem riscos, sejam imediatos ou tardios, dessa forma a pesquisa tem o risco de exposição do sujeito, constrangimento ou quebra de sigilo, de anonimato com relação aos dados obtidos, você ainda poderá correr o risco inerente a punção venosa para coleta de sangue podendo resultar em dor no local da punção ou manchas roxas transitórias chamadas de equimoses; efeitos colaterais (fraqueza, náuseas, vômitos, prisão de ventre, desidratação, irritabilidade, falta de apetite, excesso de cálcio no sangue) ou desconhecidos até o momento ou que não foram relatados. Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo. O participante fica assegurado que estaremos disponíveis a atender qualquer eventual problema ou efeito colateral do medicamento, com maior brevidade possível com os pesquisadores responsáveis pelo número (79) 999734047.

Benefícios: Quanto aos possíveis benefícios: Não há retorno direto para o participante desse estudo. Trata-se de um estudo clínico com a hipótese de que o medicamento testado possui efeito promissor no tratamento de vitiligo baseado em estudos anteriores. Somente no final da pesquisa poderemos concluir a presença de alguma resposta. Porém, os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar inúmeros pacientes, assim como você diagnosticados com vitiligo a ter um tratamento eficaz para a doença evitando as recidivas e os prejuízos sociais que a doença pode causar. Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo. É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode se recusar a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios. A equipe assistente deve ser comunicada e a

coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desenho: Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, tripio cego, envolvendo três investigadores que atuarão da seguinte forma: investigador 1 (será responsável pela avaliação dos sujeitos e mensuração de todas as variáveis, antes e após o tratamento), investigador 2 (realizará a dispensação do medicamento) e investigador 3 (ficará responsável pela análise estatística dos dados tabulados). A distribuição aleatória será feita por meio de envelopes opacos selados, contendo as letras A e B, correspondendo aos 2 grupos de estudo. A distribuição aleatória dos sujeitos será realizada na proporção de 1:1, a fim de garantir proporcionalidade do número de sujeitos alocados nos 2 grupos.O paciente não saberá qual grupo estará inserido (colecalciferol ou tratamento padrão), bem
como o investigador 1 e o investigador 3 não saberão o tratamento recebido pelo paciente. Este procedimento garantirá que o estudo seja tripiamente encoberto. Ainda existirá uma quarta pessoa que saberá exatamente em quais grupos os participantes estarão alocados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pendências atendidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/UFS os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Res. CNS 466/2012 e 510/2016).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1171495.pdf	20/05/2019 17:02:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	20/05/2019 17:01:04	DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES	Aceito
Cronograma	cronogramaa.docx	20/05/2019 17:00:27	DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA	Aceito

Cronograma	cronogramaa.docx	20/05/2019 17:00:27	MENESES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEa.docx	20/05/2019 17:00:07	DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	03/08/2018 19:57:51	DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	26/07/2018 18:32:15	DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

ARACAJU, 30 de Julho de 2019

Assinado por:
Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador(a))

ANEXO II

Prezado(a) Dr(a). DANIELE DE VASCONCELOS CERQUEIRA MENESES:

Confirmamos a submissão do seu artigo "Relação da Vitamina D com o vitiligo" (CSP_1584/19) para Cadernos de Saúde Pública. Agora será possível acompanhar o progresso de seu manuscrito dentro do processo editorial, bastando clicar no *link* "Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos", localizado em nossa página http://www.ensp.fiocruz.br/csp.

Em caso de dúvidas, envie suas questões através do nosso sistema, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Profª. Marilia Sá Carvalho
Profª. Claudia Medina Coeli
Profª. Luciana Dias de Lima
Editoras

Cadernos de Saúde Pública / *Reports in Public Health*
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Fundação Oswaldo Cruz
Rua Leopoldo Bulhões 1480
Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil
Tel.: +55 (21) 2598-2511, 2508 / Fax: +55 (21) 2598-2737
cadernos@ensp.fiocruz.br
http://www.ensp.fiocruz.br/csp

...

[Mensagem cortada] Exibir toda a mensagem

APÊNDICE I

Data: ____/____/____	Questionário No.:

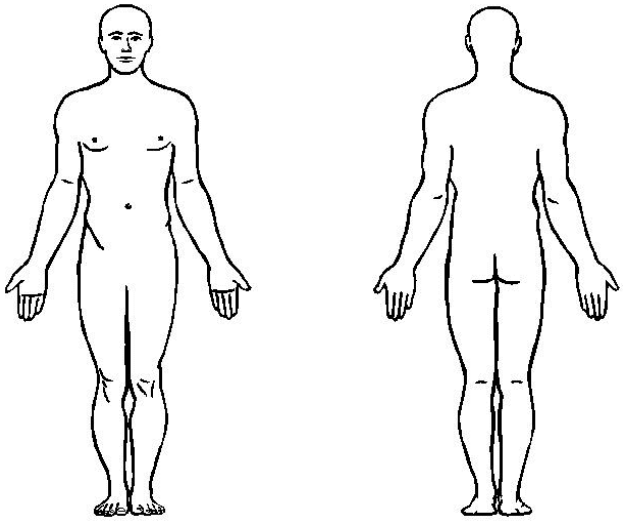
QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO PARA VITILIGO

1. Nome:	
2. Idade:	**3. Telefone: ( )**
4. Endereço:	**5. Retorno:**
6. Idade:	**7. Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino**
8. Estado Civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Divorciado ( ) Viúvo	
9. Renda Familiar (em salários mínimos):	
10. Profissão:	**11. Anos de escolaridade:**
12. Raça: ( ) Negra ( ) Parda ( ) Branca ( ) Indígena	

13. Com qual idade começaram a surgir as lesões de vitiligo? ( ) Antes dos 10 anos de idade **( )** dos 10 aos 20 anos **( )** dos 20 aos 40 **( )** depois dos 40 anos
14. Duração da doença: ( ) < 6 meses ( ) > 6 meses
15. Em qual local do corpo surgiu a primeira lesão?
16. Possui antecedentes familiares com vitiligo? ( ) Sim ( ) Não **Quem?**
17. Estava passando por algum período de estresse quando surgiu a primeira lesão? ( ) Sim ( ) Não **Qual?**
18. Percebe alterações na(s) lesão(ões) em períodos de estresse? ( )Sim ( ) Não **Sesim, qual tipo de alteração?**

19. Como são as lesões? ( ) segmentares ( ) não – segmentares

20. Marcação das lesões de vitiligo:



21. Tem sensibilidade e/ou dor na(s) região(ões) afetada(s)? ( ) Sim ( ) Não

22. Quantos dermatologistas você já consultou por causa do vitiligo?
( ) Nenhum ( ) Um ( ) Dois ( ) Mais de dois

23. Realizou Biópsia da(s) lesão(ões)? ( ) Sim ( ) Não

24. Realizou análise sanguínea em busca de doenças autoimunes, como Lúpus e Doença de Addison? ( ) Sim ( ) Não
Quais outros exames realizou?

25. Atualmente, quantas consultas dermatológicas você faz durante um ano?
( ) Nenhuma ( ) Uma ( ) Duas ( ) Mais de duas

26. Quais os medicamentos que já utilizou para o tratamento?

27. Já utilizou alguma outra terapia, como técnicas a laser, cirúrgicas ou transplante de melanócitos?
( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual (is)?

28. Já fez acompanhamento psicológico devido ao vitiligo?
( ) Sim ( ) Não

29. Percebeu melhora após o início do acompanhamento psicológico?

( ) Sim ( ) Não **Qual?**	
30. Qual medicamento que faz uso atualmente?	
31. Como você se sente em relação ao medicamento atualque você está usando? ( ) Satisfeito ( ) Insatisfeito **Por que?**	
32. Caso tenha usado remédios caseiros, plantas ou chás, homeopatia, acupuntura ou outras terapias alternativas para o vitiligo, escreva o(s) nome(s):	
33. Foram indicados por médicos? ( ) Sim ( ) Não	
34. Acredita que ajudaram ou pioraram o Vitiligo? ( ) Melhorou ( ) Piorou ( ) Igual	
35. Em relação a outras patologias, possui?	
Pressão alta (hipertensão arterial) ( ) Sim ( ) Não	Nomes dos medicamentos:
Derrame (AVC)? ( ) Sim ( ) Não	
Diabetes? ( ) Sim ( ) Não	Nomes dos medicamentos:
Colesterol alto ou triglicérides? ( ) Sim ( ) Não	Nomes dos medicamentos:
Depressão? ( ) Sim ( ) Não	Nomes dos medicamentos:
Obesidade ou está acima do peso? ( ) Sim ( ) Não	Nomes dos medicamentos:
Anemia Perniciosa?	Nomes dos medicamentos:

( ) Sim ( ) Não	
Doenças da tireoide? ( ) Sim ( ) Não	Nomes dos medicamentos:
Outra patologia:	
36. Faz proteção das áreas afetadas? ( ) Sim ( ) Não **Se sim, como faz?**	
37. Você observa piora das lesões após exposição ao sol? ( ) Sim ( ) Não	
38. Tempo de exposição ao sol:	

APÊNDICE II

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
DOUTORADOEM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

I – Dados de Identificação

<table>
<tr><td colspan="4">Nome:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Identidade:</td><td colspan="2">Data de nascimento: _____/_____/_____</td></tr>
<tr><td colspan="4">Endereço:</td></tr>
<tr><td>No.:</td><td>Bairro:</td><td>Cidade:</td><td>Estado:</td></tr>
<tr><td colspan="2">CEP:</td><td colspan="2">Telefone para contato: ( )</td></tr>
</table>

II – Dados sobre a pesquisa científica

Título: Investigação Dos Níveis De Vitamina D E Suplementação Oral De Vitamina D Na Repigmentação De Lesões Causadas Pelo Vitiligo.

Pesquisadores: Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo, Prof. Dr. Fedro Menezes Portugal, Prof. Dr. Bruno de Santana Silva, Prof. Pedro Dantas Oliveira e Daniele de Vasconcelos Cerqueira Meneses.

E-mail:pedrodermato@yahoo.com.br; adriasa2001@yahoo.com.br; danielecerqueira1@gmail.com.

End.: Rua Antônio Fontes Pitanga, 256, Condomínio Vitta Club, Torre Esperanza 1207, Farolândia

Fone:(79) 9 99734047

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Esclarecimentos

Estamos solicitando a sua participação na pesquisa: Investigação Dos Níveis De Vitamina D E Suplementação Oral De Vitamina D Na Repigmentação De Lesões Causadas Pelo Vitiligo, que tem como pesquisador responsável Enfª Mestranda Daniele de Vasconcelos Cerqueira Meneses orientada pelo Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo.

Esta pesquisa pretende determinar os níveis séricos de vitamina D e investigar os efeitos da sua suplementação oral na repigmentação das lesões causadas pelo vitiligo.

O motivo que nos leva a fazer este estudo é que o vitiligo além da alta incidência na população mundial, não possui cura e os tratamentos existentes apresentam respostas variadas.

Caso você decida autorizar, você será submetido ao tratamento medicamentoso por um período de seis meses. Esse tratamento será disponibilizado pela equipe e você fará uso diário em dosagem controlada.

Durante a realização do estudo iremos realizar 3 coletas de sangue de 5mL cada para acompanhamento dos níveis de vitamina D. Mensalmente você será avaliado quanto a Área de superfície corporal afetada que será mensurada pelo VES (Vitiligo Extent Score) e os Parâmetros biomecânicos da pele dos participantes que serão avaliados utilizando o aparelho MPA Systems - Multi Probe Adapter combinado com diversos cabeçotes. Serão feitos registros fotográficos das lesões de vitiligo antes do início do tratamento e após o término do tratamento. Essas avaliações serão previamente agendadas com os pacientes. A previsão de riscos é mínima, ou seja, o risco que você corre é semelhante àquele num exame físico ou psicológico de rotina: exposição do sujeito, constrangimento ou quebra de sigilo, de anonimato com relação aos dados obtidos, você ainda poderá correr o risco inerente a punção venosa para coleta de sangue podendo resultar em dor no local da punção ou machas rochas transitórias chamadas de equimoses; efeitos colaterais que podem acontecer pelo uso da Vitamina D: (fraqueza, náuseas, vômitos, prisão de ventre, desidratação, irritabilidade, falta de apetite, excesso de cálcio no sangue) ou desconhecidos até o momento ou que não foram relatados. Será necessário que você tome 2,5 litros de líquido por dia durante todo o período da pesquisa.

Pode acontecer um desconforto no momento da coleta de sangue ou no registro fotográfico que será minimizado com punção venosa rápida e privacidade na hora do registro fotográfico. Porém trata-se de um estudo clínico com a hipótese de que o medicamento testado possui efeito promissor no tratamento de vitiligo baseado em estudos anteriores. Você não terá retorno direto desse estudo, somente no final da pesquisa poderemos concluir a presença de alguma resposta.

Os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar inúmeros pacientes, assim como você diagnosticados com vitiligo a ter um tratamento eficaz para a doença evitando as recidivas e os prejuízos sociais que a doença pode causar. Caso o tratamento seja benéfico, todos os participantes portadores de vitiligo terão garantido o tratamento.

Em caso de algum problema que você possa ter relacionado com a pesquisa, você terá direito a assistência gratuita que é de responsabilidade da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo. Você fica assegurado que estaremos disponíveis a atender qualquer eventual problema ou efeito colateral do medicamento, com maior brevidade possível com os pesquisadores responsáveis.

Durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas ligando para Daniele de Vasconcelos Cerqueira pelo número (79) 999734047.

Os dados que você irá nos fornece serão confidenciais e serão divulgados apenas em congressos ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa identificá-lo(a).

Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de 5 anos.

Se você tiver algum gasto pela participação nessa pesquisa, ele será assumido pelo pesquisador e reembolsado para você. É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode se recusar a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios. A equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável Daniele de Vasconcelos Cerqueira.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____,
autorizo minha participação na pesquisa: Investigação Dos Níveis De Vitamina D E Suplementação Oral De Vitamina D Na Repigmentação De Lesões Causadas Pelo Vitiligo.

Esta autorização foi concedida após os esclarecimentos que recebi sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados, por ter entendido os riscos, desconfortos e benefícios que essa pesquisa pode trazer para você e também por ter compreendido todos os direitos que você terá como participante e eu como seu representante legal.

Autorizo, ainda, a publicação das informações fornecidas por ele(a) em congressos e/ou publicações científicas, desde que os dados apresentados não possam identificá-lo(a).

Aracaju, _____ de _____ de ____ .

_____
Assinatura do sujeito da pesquisa
(impressão dactiloscópica)

Declaração do pesquisador responsável

Como pesquisador responsável pelo estudo Investigação Dos Níveis De Vitamina D E Suplementação Oral De Vitamina D Na Repigmentação De Lesões Causadas Pelo Vitiligo, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Aracaju, _____ de _____ de ____ .

_____
Assinatura do pesquisador