

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE VITILIGO E  
SÍNDROME METABÓLICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Elisa Grando**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2014**

# **ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE VITILIGO E SÍNDROME METABÓLICA**

**Elisa Grando**

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração Promoção da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maristela de Oliveira Beck**  
**Coorientador: Prof. André Avelino Costa Beber**

**Santa Maria, RS, Brasil**  
**2014**

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

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a  
Dissertação de Mestrado**

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE VITILIGO E SÍNDROME  
METABÓLICA**

Elaborada por  
**Elisa Grandó**

Como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

**Prof<sup>ª</sup> Dra Maristela de Oliveira Beck**  
(Orientadora)

**Prof<sup>ª</sup> Dra Vanessa Santos Cunha**  
(Examinador Efetivo)

**Prof Dr Fábio Vasconcelos Comin**  
(Examinador Efetivo)

**Prof<sup>ª</sup> Dra Melissa Orlandin Premaor**  
(Examinador Suplente)

Santa Maria, 01 de agosto de 2014

## DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar, dedico este trabalho à minha família. Aos meus pais, José Luiz e Margaret, que sempre primaram em oferecer recursos para que suas filhas tivessem o melhor estudo. À minha irmã Júlia, pelos momentos de companhia em Santa Maria. À minha avó materna Luiza, que com muita força guiou seus filhos com base na educação, para que pudessem sempre garantir o seu sustento, qualidade que se perpetua como exemplo para as futuras gerações.

Dedico também ao Diogo Chagas Dalcin, companheiro de todas as horas, por me apoiar sempre e amenizar meus medos e angústias com palavras de coragem e persistência, e também ao Ilmar e à Joce, que me receberam na família Dalcin como se fosse filha também.

Não sei se haveria melhor dupla de residência do que a que me foi designada. Nádia Murussi, companheira da residência médica e do mestrado, esses dois anos de convivência diária me fizeram te admirar e aprender muito contigo, saiba que pode contar sempre comigo.

À família Murussi, Edi e Luiz, por sempre me receberem tão bem em sua casa, e à Márcia, pelos excelentes conselhos em momento de desespero.

Ao Serviço de Dermatologia do HUSM, aos colegas residentes pela colaboração durante o trabalho, pelo entendimento nas ausências e pela amizade.

Ao Professor André Avelino Costa Beber pelo incentivo à busca de conhecimento através da pesquisa, por todos os ensinamentos na prática da medicina e da dermatologia e pela amizade e confiança que tem pelos residentes.

À Professora Maristela de Oliveira Beck, por ter aceitado fazer parte desta caminhada como orientadora.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à UFSM pela oportunidade de realizar o Mestrado junto à Residência Médica.

Agradeço a todos os pacientes que foram participantes desta pesquisa, pela gentileza com que dispuseram parte de seu tempo para responder questionários e para coletar amostras de sangue.

## **RESUMO**

Dissertação de Mestrado  
Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Santa Maria

### **ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE VITILIGO E SÍNDROME METABÓLICA**

**AUTORA: ELISA GRANDO**

**ORIENTADORA: MARISTELA DE OLIVEIRA BECK**

**COORIENTADOR: ANDRÉ AVELINO COSTA BEBER**

Santa Maria, 01 de agosto de 2014

O vitiligo é uma desordem adquirida da pigmentação. Sua etiologia é desconhecida, principalmente autoimune, associada com a elevação de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas estimulariam a aterogênese, criando um estado de síndrome metabólica. O objetivo deste estudo é analisar a relação entre vitiligo e síndrome metabólica. Estudo transversal que avaliou 96 pacientes (47 com vitiligo e 49 sem vitiligo), atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria–RS, no período de março/2013 a janeiro/2014. Os pacientes com vitiligo foram selecionados por diagnóstico clínico, avaliados pela extensão da doença na pele e pelo tempo de evolução. Foram avaliados os critérios diagnósticos de síndrome metabólica (SM): dosagem sérica de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, aferição de circunferência abdominal (CA) e da pressão arterial. A resistência insulínica (RI) foi avaliada pelo cálculo do HOMA-IR. A prevalência da SM entre os pacientes com vitiligo e sem vitiligo não mostrou diferença significativa (36,2% vs. 38,3%,  $p = 1,00$ ). A CA diferiu entre os grupos, sendo maior no grupo com vitiligo (95,5 cm vs. 90,5 cm,  $p = 0,046$ ). Os níveis de HDL-c foram menores no grupo com vitiligo (48,2 mg/dL vs 57,7 mg/dL,  $p = 0,002$ ), mantendo-se significativos na subanálise dos pacientes do sexo feminino ( $p = 0,012$ ). O HOMA-IR também não apresentou diferença entre os grupos ( $2,6 \pm 1,8$  vs.  $2,0 \pm 1,1$ ,  $p = 0,285$ ). Não houve associação de SM com tempo de evolução e nem com a extensão de acometimento do vitiligo. Não foi encontrada relação entre vitiligo e SM, entretanto, o HDL-colesterol foi mais baixo e

a CA maior nos pacientes com vitiligo, e houve correlação inversa ( $r = - 0,31$  ,  $p = 0,045$ ) entre valores de HDL-colesterol e insulina apenas no grupo com vitiligo.

Palavras-chave: Vitiligo. Síndrome Metabólica. Resistência Insulínica. Prevalência. Dermatologia.

## **ABSTRACT**

Master of Science Dissertation  
Graduate Health Science Program  
Federal University of Santa Maria

### **ANALYSIS OF THE RELATION BETWEEN VITILIGO AND METABOLIC SYNDROME**

**AUTHOR: ELISA GRANDO**

**MASTER'S SUPERVISOR: MARISTELA DE OLIVEIRA BECK**

**MASTER'S CO-SUPERVISOR: ANDRÉ AVELINO COSTA BEBER**

**SANTA MARIA, 2014, August, 1st**

Vitiligo is an acquired, depigmenting disorder. The etiology is unknown, but mostly autoimmune, associated with high levels of pro-inflammatory cytokines. These cytokines would stimulate atherosclerosis and develop metabolic syndrome. The aim of this study was to evaluate the relationship between vitiligo and metabolic syndrome. This is a transversal study, with 96 patients (47 with and 49 without vitiligo) treated at Hospital Universitário de Santa Maria – RS, from March 2013 to January 2014. The vitiligo patients were selected by clinical diagnosis and the criteria of extension and time of disease were evaluated. The diagnostic criteria for metabolic syndrome were assessed, following IDF: total cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c), triglycerides, waist circumference and blood pressure. We evaluated the insulin resistance through the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR). The MS prevalence between the groups does not show significant difference (36,2% vs. 38,3%,  $p=1,000$ ). Waist circumference was different between groups (95,5 vs. 90,5 cm). Vitiligo group showed smaller levels of HDL-c (48,2 mg/dL vs 57,7 mg/dL,  $p<0,001$ ), and this difference was sustained in the sub-analysis of female patients. HOMA-IR did not show difference between groups. Metabolic syndrome was not associated with extension and evolution time of vitiligo. This study did not reveal relation

between vitiligo and MS. HDL-c was smaller in vitiligo patients, and there was inv correlation ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,045$ ) between HDL-c and insulin only in vitiligo group.

Key words: Vitiligo. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance. Prevalence. Dermatology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Manchas branco-nacaradas .....	18
Figura 2 – Porcentagem de pigmentação para o cálculo do score VASI. ....	20
Figura 3 – Expressão de GM-CSF nos sítios perilesional (A) e na lesão (B) .....	21
Figura 4 – Expressão de bFGF nos sítios perilesional (A) e na lesão (B).....	22
Figura 5 – Expressão de SCF nos sítios perilesional (A) e na lesão (B) .....	22
Figura 6 – Expressão de IL-6 nos sítios perilesional (A) e lesional (B).....	23
Figura 7 – Expressão de SCF nos sítios perilesional (A) e na lesão (B).....	23

## ARTIGO

Figura I – Gráfico de média e barra de erro da comparação da circunferência abdominal entre os grupos.....	37
Figura II – Correlação entre HDL e insulina no grupo com vitiligo (A) e sem vitiligo (B)	38
Figura III – Caracterização do vitiligo .....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios para SM da IDF .....	26
Tabela 2 – Fototipos pela classificação de Fitzpatrick .....	29

## ARTIGO

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes em estudo.....	36
Tabela 2 – Comparação entre as variáveis metabólicas entre os grupos dos pacientes com e sem vitiligo .....	37
Tabela 3 – Comparação das características gerais dos pacientes em estudo, excluindo-se os pacientes com DM.....	39
Tabela 4 – Comparação entre as variáveis metabólicas entre os grupos dos pacientes com e sem vitiligo em pacientes sem DM.....	39
Tabela 5 – Comparação das características gerais dos pacientes do sexo feminino .....	40
Tabela 6 – Comparação entre as variáveis metabólicas entre os grupos dos pacientes com e sem vitiligo em pacientes do sexo feminino.....	40
Tabela 7 – Comparação das variáveis de extensão da doença e tempo de evolução nos pacientes com vitiligo divididos em grupos com e sem SM .....	41

## LISTA DE SIGLAS

5 – FU	5 - Fluoracil
BRAMS	<i>Brazilian Metabolic Syndrome study</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CT	Colesterol total
DM	Diabete melito
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hcy	Homocisteína
HDL-c	HDL-colesterol
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
ICAM-1	<i>Intercellular cell adhesion molecules</i>
IDF	<i>Internacional Diabetes Federation</i>
IR	Resistência Insulínica
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
LDL	LDL-colesterol
MTHFR	Metilendetetrahidrofolato redutase
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
NS	Não significativo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
RI	Resistência insulínica
ROS	Radicais Livres de Oxigênio
RS	Rio Grande do Sul
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SM	Síndrome Metabólica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TG	Triglicerídeos
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UVB-NB	Radiação ultravioleta B – <i>Narrow Band</i>
VASI	<i>Vitiligo Area Score Index</i>

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1 – Ficha de coleta de dados.....	53
Anexo 2 – Termo de Confidencialidade.....	54
Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	55

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1 Justificativa</b> .....	16
<b>1.2 Objetivos</b> .....	17
1.2.1 Objetivo geral .....	17
1.2.2 Objetivos específicos .....	17
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	18
<b>2.1 Vitiligo</b> .....	18
2.1.1 Classificação diagnóstica.....	19
2.1.2 Etiopatogenia .....	20
2.1.3 Tratamento.....	24
<b>2.2 Síndrome Metabólica</b> .....	25
<b>2.3 Resistência Insulínica</b> .....	26
<b>3 MÉTODOS</b> .....	28
<b>3.1 Delineamento</b> .....	28
<b>3.2 Período de coleta de dados</b> .....	28
<b>3.3 Amostragem</b> .....	28
3.3.1 Critérios de inclusão .....	28
2.1.2 Critérios de exclusão .....	29
<b>3.4 Instrumentos de coleta de dados</b> .....	29
<b>3.5 Examinador</b> .....	30
<b>3.6 Aspectos éticos</b> .....	31
<b>3.7 Análise estatística</b> .....	31
<b>4 ARTIGO</b> .....	32
<b>4.1 Artigo em português</b> .....	32
Resumo .....	32
Abstract .....	33
Introdução.....	34
Métodos .....	34
Análise Estatística .....	35
Resultados.....	36
Discussão .....	42
Conclusão .....	44
Referências .....	45
<b>CONCLUSÃO</b> .....	47
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	48
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	49
<b>ANEXOS</b> .....	54

## 1 INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma dermatose com prevalência de 0,1% a 2% na população mundial. Afeta ambos os sexos e todas as raças (Alikhan, 2011). Não há estudos sobre a prevalência do vitiligo no Brasil.

Esta doença é diagnosticada na maioria das vezes pela anamnese e exame físico. Clinicamente é definido por manchas hipocrômicas e/ou acrômicas, distribuídas em diversas localizações da superfície corporal. Pode ser classificado em subtipos: localizado (focal e segmentar), generalizado (vulgar, acrofacial e misto) e universal (quando acomete 50% da pele ou das mucosas) (Ezzedine, 2012).

O vitiligo é uma desordem adquirida da pigmentação, caracterizada pela perda progressiva dos melanócitos da epiderme (Ortonne, 2011). A etiologia da perda dos melanócitos é de provável causa multifatorial, associada a fatores autoimunes, genéticos, citotóxicos e neurais (Dell'anna, 2006; Kemp, 2011). As citocinas são importantes marcadores de autoimunidade e, além disso, são também marcadores de inflamação. As citocinas pró-inflamatórias podem ser responsáveis por causar aterogênese e resistência periférica à insulina, podendo contribuir para a instalação de critérios clínicos relacionados com a síndrome metabólica (SM) (Moretti, 2002). A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina (Penalva, 2008; Diretriz, 2005). Neste estudo, foi utilizada a classificação para diagnóstico de SM proposta pela (*International Diabetes Federation*) IDF, que inclui circunferência abdominal, glicemia de jejum, HDL-colesterol, triglicérides e pressão arterial. A resistência insulínica foi calculada pelo índice de HOMA-IR, que utiliza glicemia de jejum e insulina. Não há estudos sobre a relação entre vitiligo e SM na literatura.

## **1.1 Justificativa**

Apesar de o vitiligo ser uma doença cutânea considerada danosa pelo prejuízo estético, estudos demonstram também associação desta doença com patologias autoimunes, como diabetes melito tipo 1 e tireoidites autoimunes, e com fatores causadores de aterogênese, podendo estar relacionado com resistência insulínica e obesidade, aumentando o risco destes pacientes para doenças cardiovasculares (Ongena, 2003; Rezaei, 2007).

Justifica-se a realização deste trabalho por não existirem estudos avaliando a prevalência de SM em pacientes com diagnóstico de vitiligo.

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo geral**

Avaliar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com vitiligo.

### **1.2.2 Objetivos específicos**

Estabelecer a relação de síndrome metabólica e vitiligo, realizando comparação com a extensão e o tempo de evolução da doença. Estabelecer a prevalência de resistência insulínica nos pacientes com vitiligo através do escore HOMA-IR.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Vitiligo

O vitiligo é um achado dermatológico relativamente comum, com prevalência média de 0,5 a 2% na população mundial, havendo variações nas diferentes regiões (Alikhan, 2011). Não há estudos que estimem a prevalência de vitiligo no Brasil. É uma doença adquirida, de origem multifatorial, caracterizada por manchas branco-nacaradas bem delimitadas, de diferentes formas, com tendência a aumento de tamanho. Ocorre pela perda progressiva dos melanócitos da camada basal da pele. Pode afetar a pele e as mucosas. Adultos e crianças de ambos os sexos são igualmente acometidos, sem diferença entre as raças. Metade dos pacientes iniciam a doença antes dos 20 anos. O risco de desenvolver a doença é independente de fototipo, raça e sexo (Steiner, 2004).

Figura 1. Manchas branco-nacaradas, bem delimitadas, com formato irregular, localizadas na região cervical anterior



Os locais mais acometidos são a cabeça, os membros e o tronco, já os menos afetados são as mucosas (Ortonne, 2011).

O diagnóstico é clínico na maioria dos casos. A biópsia da lesão pode ser realizada quando se quer afastar outra doença, como hanseníase ou outras leucodermias, e quando as características clínicas não são completamente típicas (Kawakami, 2011). Na histologia, é representado pela diminuição ou ausência de melanócitos (Sahni, 2014).

### 2.1.1 Classificação diagnóstica

Há diversas formas de classificação do vitiligo. Dentre as formas qualitativas, uma das classificações propostas, e que será utilizada neste estudo, depende da distribuição e da porcentagem de superfície corporal despigmentada. É dividida em localizada, generalizada e universal (Ezzedine, 2012)

A forma *localizada* é dividida em focal, que acomete determinada área, sem distribuição específica; segmentar, que segue a distribuição de um dermatomo; e mucosa, no qual apenas as mucosas são afetadas.

A forma *generalizada* pode ser classificada em acrofacial, quando há lesões nas extremidades e face; vulgar, quando apresenta distribuição variável; e misto, quando ocorre a combinação dos dois tipos.

A forma *universal* corresponde à despigmentação de 50% ou mais da pele e/ou mucosas.

Não há nenhum método de quantificação do vitiligo com acurácia superior aos demais. Alguns estudos demonstraram que o VASI (*Vitiligo Area Score Index*), a regra dos nove e a lâmpada de Wood são, provavelmente, as melhores técnicas para quantificação da extensão e progressão do vitiligo na prática clínica e nos estudos clínicos (Kawakami, 2011).

O VASI é calculado através da soma de todas as áreas despigmentadas, multiplicado pela porcentagem de despigmentação de cada área do corpo (Alghamdi, 2012).

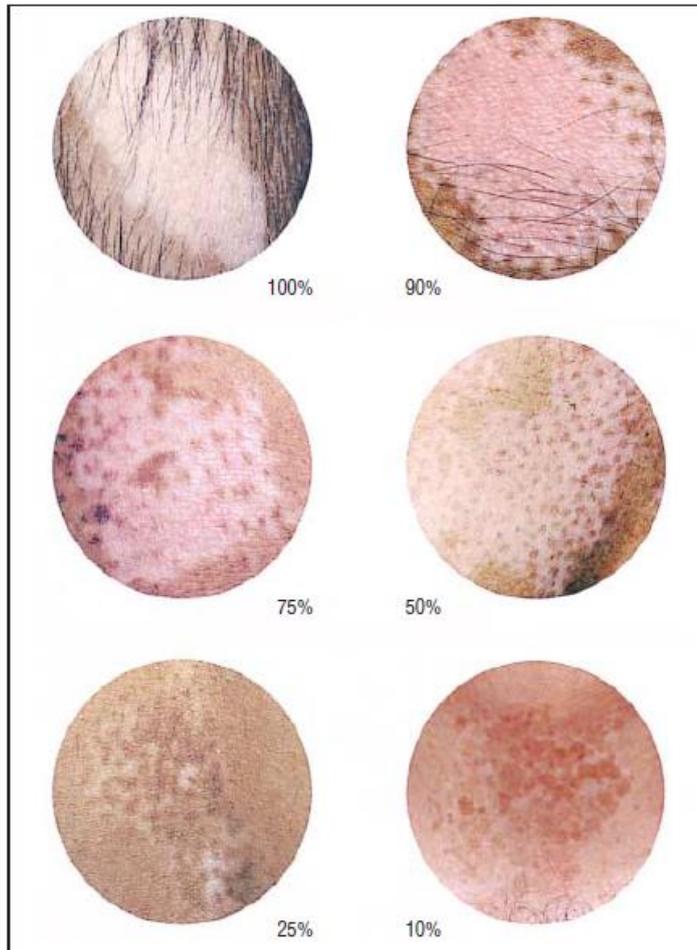
A área é calculada através da medida de uma unidade de mão, que engloba a palma mais a superfície volar de todos os dígitos, e corresponde a 1% da área corporal total. O corpo é dividido em cinco regiões: mãos, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores e pés. A região axilar é incluída nas extremidades superiores e as nádegas e região inguinal, nas extremidades inferiores.

A despigmentação de cada área é expressa por porcentagens, 100% (não há pigmento presente); 90% (manchas de pigmento estão presentes); 75% (a área hipocrômica excede a

área pigmentada); 50% (áreas iguais de pigmentação e despigmentação); 25% (a área pigmentada excede a área hipocrômica) e 10% (apenas algumas manchas de hipocromia estão presentes) (Figura 2). O escore engloba valores de 0 a 100. Quanto mais próximo de 100, mais extensa a doença.

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

Figura 2. Porcentagem de pigmentação para o cálculo do score VASI (Vitiligo Area Score Index) nos pacientes com vitiligo (Hamzavi, 2004).



### 2.1.2 Etiopatogenia

A etiopatogenia exata do vitiligo ainda não foi definida, mas existem muitas teorias, como autoimune, genética, citotóxica, autotóxica de melanócitos, neural e bioquímica. As etiopatogenias sugeridas estão provavelmente interligadas, e todas têm um papel importante na gênese do vitiligo (Alikhan, 2011). Envolve interação entre múltiplos genes, eventos imunológicos e interações do ambiente (Lu, 2014).

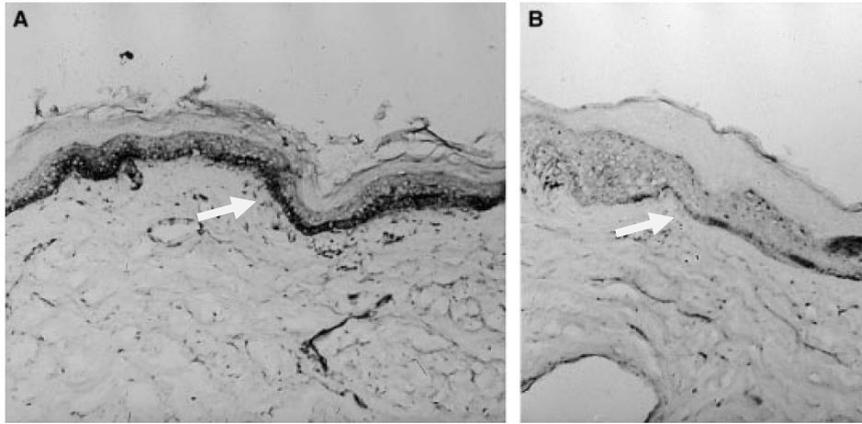
A etiologia autoimune parece ser a mais aceita, sugerindo a destruição dos melanócitos por autoanticorpos. Esta teoria se baseia na frequente associação entre vitiligo e doenças autoimunes, como anemia perniciosa, diabetes melito, tireoidites e alopecia areata. (Kemp, 2001)

A maior associação evidenciada é com as doenças da tireóide, principalmente tireoidite de Hashimoto e doença de Graves. O vitiligo frequentemente precede o quadro de disfunção da tireóide (Ongena, 2003).

A etiologia citotóxica baseia-se na elevação das citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucina-6 (IL-6) e interleucina-2 (IL-2), que podem ter um papel importante na citotoxicidade aos melanócitos. Singh e colaboradores avaliaram 80 pacientes com vitiligo e evidenciou um aumento da IL-6 nos pacientes com vitiligo, principalmente naqueles com maior tempo de evolução da doença (> 15 anos). A IL-6 é produzida por linfócitos mononucleares que induzem a expressão de moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) nos melanócitos, facilitando as interações leucócito-melanócito, levando a ativação de plasmócitos e subsequente aumento na produção de anticorpos, que produziriam o dano nos melanócitos. Neste estudo, a elevação de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e IL-2 não mostrou diferenças entre os grupos (Singh, 2012).

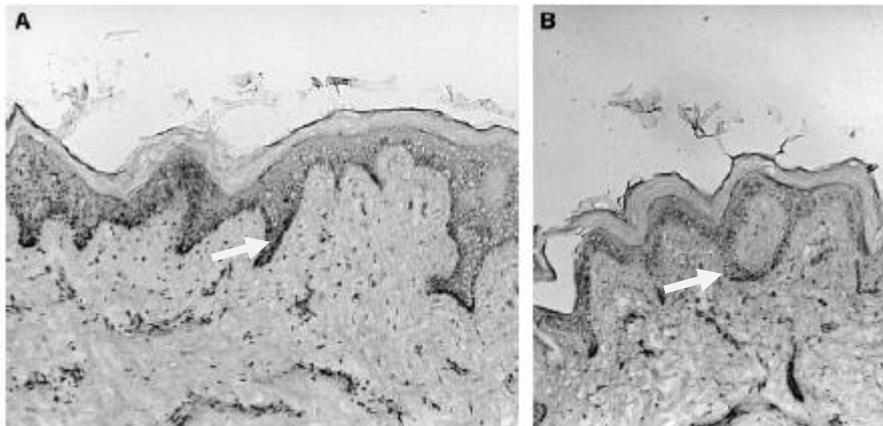
Moretti e colaboradores, demonstraram que nos locais de pele acometidos pelo vitiligo há redução de citocinas que estimulam a melanogênese, como fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), **SCF** e o fator de crescimento do fibroblasto-beta (bFGF), (figuras 3, 4 e 5) e aumento da expressão de citocinas inibitórias da atividade do melanócito, como IL-6 e TNF-alfa (figuras 6 e 7). (Moretti, 2002).

Figura 3 – Expressão de GM-CSF nos sítios perilesional (A) e na lesão (B) (setas brancas)



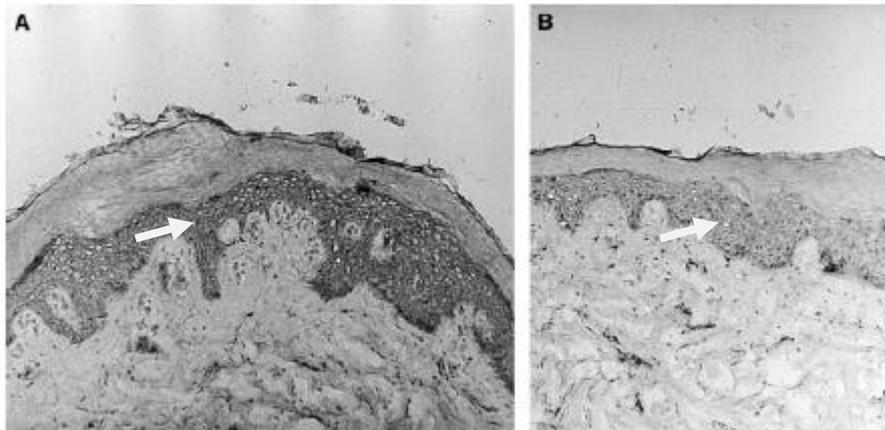
Adaptado de Moretti, et al, 2002

Figura 4 - Expressão de bFGF nos sítios perilesional (A) e na lesão (B) (setas brancas)



Adaptado de Moretti, et al, 2002

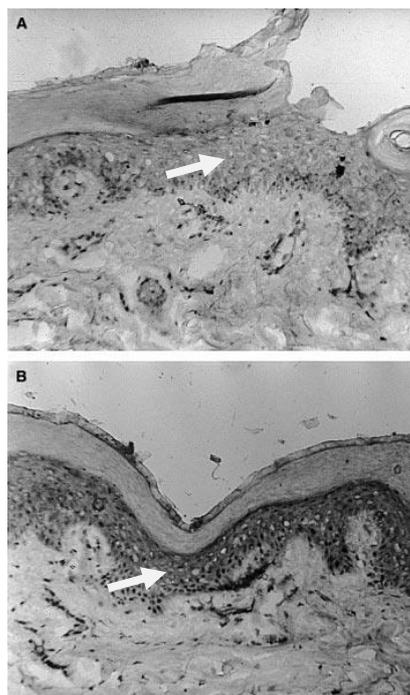
Figura 5 - Expressão de SCF nos sítios perilesional (A) e na lesão (B) (setas brancas)



Adaptado de Moretti, et al, 2002

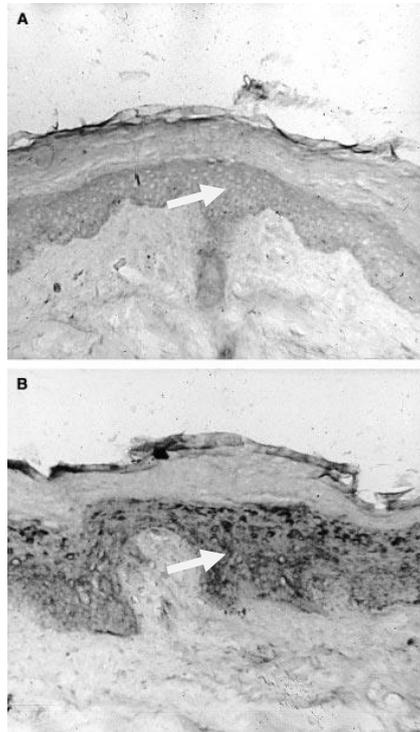
Os linfócitos T CD8 melanócito-reativos parecem estar em maior concentração no sangue periférico de pacientes com vitiligo em atividade do que em indivíduos hígidos. (Wankowicz-Kalinska, 2003). Infiltração perilesional de linfócitos T CD8 também reconhecem antígenos contra o melanócito e desenvolvem citotoxicidade para melanócitos autólogos (Van den Boorn, 2009). Linfócitos T helper 17 também têm sido implicado na patogênese do vitiligo (Bassiouny, 2010).

Figura 6 - Expressão de IL-6 nos sítios perilesional (A) e lesional (B) (setas brancas)



Adaptado de Moretti, et al, 2002

Figura 7 - Expressão de TNF-alfa nos sítios perilesional (A) e lesional (B) (setas brancas)



Adaptado de Moretti, et al, 2002

Enzimas responsáveis por processos antioxidantes, como catalase e glutathione peroxidase tem sido implicadas na susceptibilidade ao vitiligo, apesar dos resultados de estudos serem conflitantes (Lu, 2014).

Recentemente, estudos sugeriram que o estresse oxidativo causado pelos radicais livres (ROS) pode ser o evento desencadeante e perpetuador da disfunção dos melanócitos vista no vitiligo (Chen, 2014).

### 2.1.3 Tratamento

O vitiligo apresenta um número limitado de tratamentos, e nenhum deles oferece a cura da doença.

A fototerapia é a opção de primeira linha no tratamento do vitiligo. Pode ser utilizada de forma isolada ou associada com tratamentos tópicos, sistêmicos ou cirúrgicos. O UVB-NB é um dos métodos mais utilizados, e tem mostrado excelentes resultados. O Excimer laser de

308 nm foi estudado e mostrou eficácia similar ao UVB-NB. O UVA1 mostrou-se ser menos eficiente do que o UVB-NB, e tem valor limitado como monoterapia. É bastante utilizado associado aos psoralenos, tanto tópicos quanto orais (Korobko, 2012).

Tacrolimus é um imunomodulador que tem a habilidade de interferir em vias autoimunes e inflamatórias. Ele se liga à proteína ligadora FK506. Esse complexo inibe a fosforilação do fator transcriptor calcineurina mediado e, assim, inibe a expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias. Em geral, o tacrolimus é bem tolerado topicamente, e é uma boa opção para pacientes com contraindicação a fototerapia e em uso de corticóide por longo período. Dois estudos indianos, realizados por Bhuvana e cols em 2011, mostrou a eficácia do tacrolimus em um estudo não controlado e Kathuria e cols em 2012 realizaram ensaio clínico randomizado comparando tacrolimus ao propionato de fluticasona, mostrando uma repigmentação pequena, não satisfatória, das lesões do vitiligo em ambos os grupos, sem diferença significativa. Em 2011, Ho e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado comparando tacrolimus vs clobetasol, e demonstraram que ambos os tratamentos ofereceram benefício similar na repigmentação das lesões, notando que as lesões faciais responderam melhor e mais rapidamente das não faciais.

O uso no vitiligo ainda não é regulamentado pela FDA. O pimecrolimus, outro inibidor da calcineurina, mostrou-se menos eficiente do que outros corticóides (Sahni, 2014).

Análogos da vitamina D falharam em mostrar melhora da pigmentação nas lesões de vitiligo quando usados de forma isolada. Estudos ainda investigam se a associação do calcipotrieno com dipropionato de betametasona possa ter um efeito melhor nas lesões de áreas mais sensíveis, como a face, servindo como poupador de corticoide (Korobko, 2012).

Outras terapias tópicas foram testadas, como 5FU, extrato de *Cucumis melo*, creme de tetrahidrocurcuminóide e extrato de placenta, mas não mostraram eficácia no tratamento do vitiligo (Korobko, 2012).

Os corticóides orais e os psoralenos – utilizados em associação com a fototerapia UVA1 – são os tratamentos sistêmicos disponíveis para o vitiligo. A suplementação com sulfato de zinco não mostrou eficácia. O uso oral de vitamina E também foi testado, falhando em promover benefícios no tratamento, mesmo em associação com corticóides tópicos e fototerapia. Em dois estudos, o extrato de *Ginkgo biloba* por via sistêmica, mostrou estabilização das lesões nos pacientes com vitiligo (Parsad, 2003; Szczerko, 2011).

Procedimentos cirúrgicos são considerados como última opção de tratamento para o vitiligo. Os métodos consistem na introdução de melanócitos para repigmentar a lesão

vítligóide. Os principais métodos utilizados são enxerto tecidual e transplante de suspensão de células melanocíticas (Korobko, 2012).

Muitos dos pacientes com vitiligo são resistentes a inúmeros tratamentos. Novas terapêuticas têm sido testadas. Laser de CO<sub>2</sub> fracionado combinado com exposição solar pode ser efetivo e seguro no tratamento do vitiligo refratário (Hélou, 2014).

Além das tentativas de repigmentação das lesões, uma alternativa quando há acometimento extenso da superfície corporal é a remoção da pigmentação residual nas áreas da pele não acometidas pelo vitiligo, para promover um resultado estético uniforme mais aceitável. Nos EUA apenas o uso do monobenzil éter de hidroquinona é aprovado para este propósito (Webb, 2014).

## **2.2 Síndrome Metabólica**

A SM é uma entidade clínica representada pela ocorrência de múltiplas desordens metabólicas e vasculares que são fatores de risco para doença cardiovascular e diabetes melito tipo 2. Caracteriza-se pela presença de dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia, níveis elevados de apolipoproteína B, partículas de LDL-colesterol pequenas e densas e níveis baixos de HDL-colesterol); hipertensão arterial; hiperglicemia; estados pró-trombótico e pró-inflamatório. A obesidade abdominal e a resistência insulínica parecem ter um papel fundamental na gênese da SM (Penalva, 2008). Existem três classificações de diferentes entidades: Organização Mundial de Saúde (OMS), *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e *International Diabetes Federation* (IDF). Neste estudo foi utilizada a classificação proposta pela IDF (Tabela 1). A presença da obesidade abdominal é critério obrigatório, devendo ser associado a mais dois critérios dentre os quatro restantes para completar o diagnóstico da síndrome metabólica.

Tabela 1 - Critérios para SM da IDF

<b>Tabela 1. Critérios IDF</b>	
<b>Obesidade</b>	
<b>CRITÉRIO OBRIGATÓRIO</b>	Circunferência abdominal > 94 cm em homens europeus e > 80 cm em mulheres
<b>Glicose plasmática</b>	> 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes melito
<b>Triglicerídeos</b>	> 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia
<b>HDL</b>	< 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres
<b>Pressão Arterial</b>	Pressão sistólica > 130 mmHg ou diastólica > 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial

### 2.3 Resistência insulínica

A resistência insulínica (RI) tem um papel fundamental na gênese da síndrome metabólica. Em populações normais, a RI ocorre em 20 a 25% dos indivíduos. Himsworth e Kerr, nos anos 30, realizaram o primeiro teste para o estudo da sensibilidade da insulina, e observaram que o indivíduo jovem e magro era mais sensível à insulina do que indivíduos mais velhos e obesos. Também demonstraram que dietas ricas em carboidratos e pobres em gorduras aumentavam a sensibilidade à insulina (Bergman, 1985).

Os métodos de avaliação da RI podem ser diretos ou indiretos. Os métodos diretos analisam os efeitos da insulina injetada em um indivíduo. Já os indiretos avaliam a ação da própria insulina endógena (Geloneze, 2006).

A dosagem da insulina de jejum é uma forma simples para avaliação da sensibilidade à insulina. Nos indivíduos resistentes à insulina, as concentrações plasmáticas estão elevadas, principalmente em relação à glicose dosada na mesma amostra. As críticas quanto a sua

interpretação levam em consideração a fraca correlação com a ação insulínica in vivo e pela possível reação cruzada com a pró-insulina. (Geloneze, 2006).

A técnica do *clamp* euglicêmico permite a mensuração da captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa, e constitui o padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina segundo a *American Diabetes Association* (ADA). No entanto é um método invasivo realizado apenas em pesquisas (ADA, 1998).

Turner e colaboradores desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina, utilizando-se a medida da glicemia e insulina de jejum. Esse método foi chamado de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*). Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando o estado de homeostasia e a resposta insulínica de indivíduos saudáveis com variados graus de comprometimento de célula beta. O cálculo se define como: insulina sérica de jejum (mU/L) x glicemia de jejum (mmol/L) / 22.5. Para transformar a glicemia de jejum de mg/dL em mmol/L multiplica-se por 0,0551. Na publicação original, os autores encontraram correlação positiva entre a RI avaliada pelo HOMA e pelo *clamp* ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ). O HOMA tem ganhado aceitação com a publicação de novos estudos realizados em indivíduos com graus variados de obesidade e tolerância à glicose (Turner, 1985).

No estudo BRAMS (*Brazilian Metabolic Syndrome Study*), foi definido o valor de corte para o diagnóstico da RI, quando o HOMA-IR for maior que 2,71. Este estudo foi efetuado com 1371 brasileiros, com idade média de 40 anos, IMC médio de 34 kg/m<sup>2</sup> e sem alterações metabólicas (Geloneze, 2009).

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Delineamento**

O tipo de delineamento de pesquisa proposto para o estudo é transversal.

### **3.2 Período de coleta de dados**

Os dados foram coletados entre março de 2013 e janeiro de 2014.

### **3.3 Amostragem**

A amostra foi selecionada por conveniência, a partir dos pacientes com vitiligo em acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Foram convidados a participar da pesquisa, como indivíduos não expostos ao vitiligo, pacientes que buscaram atendimento no Serviço de Dermatologia por queixas estéticas, como melasma, melnose, telangiectasias e poiquilodermia, e que consultavam no ambulatório de Cosmiatria do HUSM. Os indivíduos precisavam não ter diagnóstico de vitiligo.

#### **3.3.1 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram o diagnóstico de vitiligo conforme critérios clínicos, consentimento verbal e escrito de participação no estudo em pacientes com 18 anos ou mais.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram a não concordância (TCLE) do paciente em participar do estudo, aqueles atendidos fora do período pré-estabelecido, paciente com diagnóstico de neoplasia e se tivessem com idade menor do que 18 anos.

### 3.4 Instrumentos de coleta de dados

Os pacientes foram avaliados por meio de exame físico e anamnese durante a consulta rotineira no ambulatório de dermatologia, com alocação de tais dados em ficha específica de coleta padronizada de dados direcionados ao estudo (Anexo 1). A ficha de coleta englobou características como sexo, idade, fototipo - através da classificação de Fitzpatrick modificada (tabela 2) (Sachdeva, 2009). Também, tempo de evolução da doença em meses, profissão, estado civil, padrão lesional cutâneo, método de avaliação qualitativa do vitiligo (que é dividido em 3 grandes grupos: localizado, generalizado e universal); VASI (índice de área acometida pelo vitiligo), método de avaliação quantitativa do vitiligo, descrito na revisão de literatura.

Tabela 2. Fototipos pela classificação de Fitzpatrick (Sachdeva, 2009)

Fototipo	Características	Sensibilidade ao sol
I	Pele branca, queima com facilidade, nunca bronzeia	Muito sensível
II	Pele branca, queima com facilidade, bronzeia muito pouco	Sensível
III	Morena clara, queima moderadamente, bronzeia moderadamente	Normal
IV	Morena Moderada, queima pouco, bronzeia com facilidade	Normal
V	Morena escura, queima raramente, bronzeia bastante	Pouco sensível
VI	Negra, nunca queima, totalmente pigmentada	Insensível

No exame físico, foram realizadas medidas da circunferência abdominal (CA), aferida na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, em centímetros; pressão arterial, aferida em duas medidas, na posição sentada após cinco minutos de repouso, em milímetros de mercúrio (mmHg); peso, em quilogramas, aferido sem calçados e com roupas leves; altura, em centímetros; e o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC): peso dividido pela altura ao quadrado.

Os exames laboratoriais para avaliação da resistência insulínica e síndrome metabólica foram: colesterol total, triglicerídeos, HDL-colesterol, glicemia de jejum, através do método colorimétrico enzimático, pelo aparelho Dimension, Siemens e, insulina sérica, através do método de quimioluminescência, pelo aparelho Architect, Abbott. O LDL-colesterol foi calculado através da fórmula:  $\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{triglicerídeos}/5$ . O cálculo não foi realizado se os níveis de triglicerídeos fossem maiores do que 400 mg/dL. Os exames foram coletados na rotina do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria, com 12 horas de jejum (Santos, 2009).

Para o cálculo de resistência insulínica foi utilizado o *homeostasis model assessment* (HOMA-IR), com fórmula matemática que utiliza a insulina sérica e a glicemia de jejum – HOMA-IR é igual a glicemia em mmol/L vezes a insulina em um/L, divididos por 22,5. A glicemia medida em nosso laboratório é em mg/dL e por isso foi convertida em mmol/L multiplicando-se por 0,0551.

Valores de HOMA-IR maiores ou iguais a 2,7 foram utilizados para definição de resistência insulínica, conforme Geloneze (Geloneze, 2009).

### **3.5 Examinador**

A coleta de dados foi realizada pela autora do projeto, e por bolsista auxiliar, estudante de medicina, previamente treinada, que realizou aferição de circunferência abdominal, peso, altura e pressão arterial nos pacientes sem vitiligo.

### **3.6 Aspectos éticos**

O projeto teve suas atividades iniciadas após registro na Direção de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário de Santa Maria e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 11462112.1.0000.5346, aprovado em 08/01/2013.

Os dados foram coletados exclusivamente para a finalidade da pesquisa e serão armazenados no arquivo do ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Santa Maria, por um período de 5 anos, sob responsabilidade dos pesquisadores. Após este período, os dados serão destruídos, conforme consta no Termo de Confidencialidade (Anexo 1).

Participarão da pesquisa os indivíduos que concordarem em assinar o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, após seu processo de obtenção, ou seja, exposição dos objetivos, riscos e de mais itens do documento. (Anexo 2).

O protocolo do estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki (Rickham, 1964).

Nenhum dos procedimentos utilizados ofereceu riscos à dignidade do paciente. Poderia causar algum desconforto emocional ao responder perguntas ou no momento da retirada das fotografias ou desconforto físico mínimo no momento da coleta do exame de sangue. O paciente poderá beneficiar-se indiretamente através dos resultados desta pesquisa. Não há benefício direto para o paciente pela participação neste estudo.

### **3.7 Análise estatística**

Os dados foram digitados no programa Excel e, posteriormente exportados para o programa SPSS v. 18.0 para análise estatística.

As variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais e comparadas entre os grupos pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e o desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. Foram correlacionadas as variáveis quantitativas entre si pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Valores de probabilidade (p) menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todos os testes foram bi-caudais.

## 4. ARTIGO

### **Análise da relação entre vitiligo e síndrome metabólica**

#### **Resumo**

**Fundamentos:** O vitiligo é uma desordem adquirida da pigmentação. Sua etiologia é desconhecida, principalmente autoimune, associada com elevação de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas estimulariam a aterogênese, criando um estado de síndrome metabólica.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo é analisar a relação entre vitiligo e síndrome metabólica.

**Métodos:** É um estudo transversal que avaliou 96 pacientes (47 com vitiligo e 49 sem vitiligo), atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria-RS, no período de março/2013 a janeiro/2014. Os pacientes com vitiligo foram selecionados por diagnóstico clínico, avaliados pela extensão da doença na pele e pelo tempo de evolução. Foram avaliados os critérios diagnósticos de síndrome metabólica (SM) pela *International Diabetes Federation* (IDF): circunferência abdominal (CA), pressão arterial, dosagem sérica de colesterol total, HDL-colesterol (HDL-c) e triglicérides. A resistência insulínica (RI) foi avaliada pelo cálculo do HOMA-IR.

**Resultados:** A prevalência da SM entre os pacientes com vitiligo e sem vitiligo não mostrou diferença significativa (36,2% vs. 38,3%,  $p = 1,00$ ). A CA diferiu entre os grupos (95,5 cm vs. 90,5 cm,  $p = 0,046$ ). Os níveis de HDL-c foram menores no grupo com vitiligo (48,2 mg/dL vs 57,7 mg/dL,  $p = 0,002$ ), mantendo-se significativos na subanálise dos pacientes do sexo feminino ( $p = 0,012$ ). O HOMA-IR também não apresentou diferença entre os grupos ( $2,6 \pm 1,8$  vs.  $2,0 \pm 1,1$ ,  $p = 0,285$ ). Não houve associação de SM com tempo de evolução e nem com a extensão de acometimento do vitiligo.

**Conclusão:** Não foi encontrada relação entre vitiligo e SM, entretanto, o HDL foi mais baixo e a CA maior nos pacientes com vitiligo, e houve correlação inversa ( $r = - 0,31$ ,  $p = 0,045$ ) entre valores de HDL-c e insulina apenas no grupo com vitiligo.

Palavras-chave: Vitiligo. Síndrome Metabólica. Resistência Insulínica. Prevalência. Dermatologia.

## Analysis of the relation between vitiligo and metabolic syndrome

### Abstract

**Background:** Vitiligo is an acquired, depigmenting disorder. The etiology is unknown, but mostly autoimmune, associated with high levels of pro-inflammatory cytokines. These cytokines would stimulate atherosclerosis and develop metabolic syndrome.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the relationship between vitiligo and metabolic syndrome.

**Methods:** This is a transversal study, with 96 patients (47 with and 49 without vitiligo) treated at Hospital Universitário de Santa Maria – RS, from March 2013 to January 2014. The vitiligo patients were selected by clinical diagnosis and the criteria of extension and time of disease were evaluated. The diagnostic criteria for metabolic syndrome were assessed, following IDF: total cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c), triglycerides, waist circumference and blood pressure. We evaluated the insulin resistance through the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR).

**Results:** The MS prevalence between the groups does not show significant difference (36,2% vs. 38,3%,  $p=1,000$ ). Waist circumference was different between groups (95,5 vs. 90,5 cm). Vitiligo group showed smaller levels of HDL-c (48,2 mg/dL vs 57,7 mg/dL,  $p<0,001$ ), and this difference was sustained in the sub-analysis of female patients. HOMA-IR did not show difference between groups. Metabolic syndrome was not associated with extension and evolution time of vitiligo

**Conclusion:** This study did not reveal relation between vitiligo and MS. HDL-c was smaller in vitiligo patients, and there was inverse correlation ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,045$ ) between HDL-c and insulin only in vitiligo group.

Key words: Vitiligo. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance. Prevalence. Dermatology.

## **Introdução**

O vitiligo é uma dermatose de prevalência variável na população mundial, entre 0,34 e 4% (1-5). No Brasil, há escassez de estudos de prevalência para essa doença. O vitiligo é uma desordem cutânea adquirida da pigmentação, caracterizada pela perda progressiva dos melanócitos da epiderme (4,6). A etiologia da perda dos melanócitos é de provável causa multifatorial, associando fatores autoimunes, genéticos, citotóxicos e neurais (7-10). As citocinas são importantes marcadores de autoimunidade e inflamação, podendo estar envolvidas na etiologia do desenvolvimento do vitiligo. As citocinas pró-inflamatórias, que incluem Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa), Interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), podem ser responsáveis por causar aterogênese e resistência periférica à insulina, fatores que podem contribuir para a instalação dos critérios clínicos englobados pela síndrome metabólica (SM) (4). A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina (11,12,13). Há apenas um estudo investigativo relacionando vitiligo e resistência insulínica, e nenhum artigo publicado pesquisando uma relação entre vitiligo e síndrome metabólica (2). O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com vitiligo.

## **Métodos**

O estudo incluiu um total de 96 pacientes. Destes, 47 pacientes com vitiligo e 49 pacientes sem vitiligo. A coleta de dados foi realizada no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2014, com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, e reuniu as seguintes variáveis: sexo, idade, fototipo, profissão, estado civil, caracterização do vitiligo, tempo de evolução da doença, tabagismo, HAS e DM. A caracterização do vitiligo foi feita de modo categórico e quantitativo. A classificação categórica descreve o vitiligo em: localizado focal, localizado segmentar, generalizado acrofacial, generalizado vulgar, generalizado misto e universal (14,15). A caracterização quantitativa foi feita através do VASI (escore de medida da área acometida pelo vitiligo) (16,17).

Os pacientes sem vitiligo foram selecionados através do ambulatório de cosmiaatria, com queixas estéticas, como melanoses, telangiectasias e melasma. Foram excluídos deste grupo os pacientes com vitiligo.

Os exames laboratoriais foram coletados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria, com 12 horas de jejum: colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, glicemia de jejum, estes através do método colorimétrico enzimático, pelo aparelho Dimension, Siemens e, insulina sérica, através do método de quimioluminescência, pelo aparelho Architect, Abbott.

O *homeostasis model assessment* (HOMA-IR), foi calculado através da fórmula matemática que utiliza a insulina sérica e a glicemia de jejum – HOMA-IR é igual a glicemia em mmol/L vezes a insulina mU/L, divididos por 22,5. O ponto de corte utilizado para definição de resistência insulínica foi 2,7, baseado no estudo brasileiro de Geloneze (18,19).

Foram realizadas aferições da circunferência abdominal (CA), pressão arterial, peso e altura de todos os pacientes. A CA foi aferida na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, em centímetros; a pressão arterial aferida na posição sentada, após cinco minutos de repouso, em mmHg; o peso foi aferido sem calçados e com roupas leves, em centímetros e a altura foi aferida sem sapato, com postura ereta, em centímetros.

### **Análise Estatística**

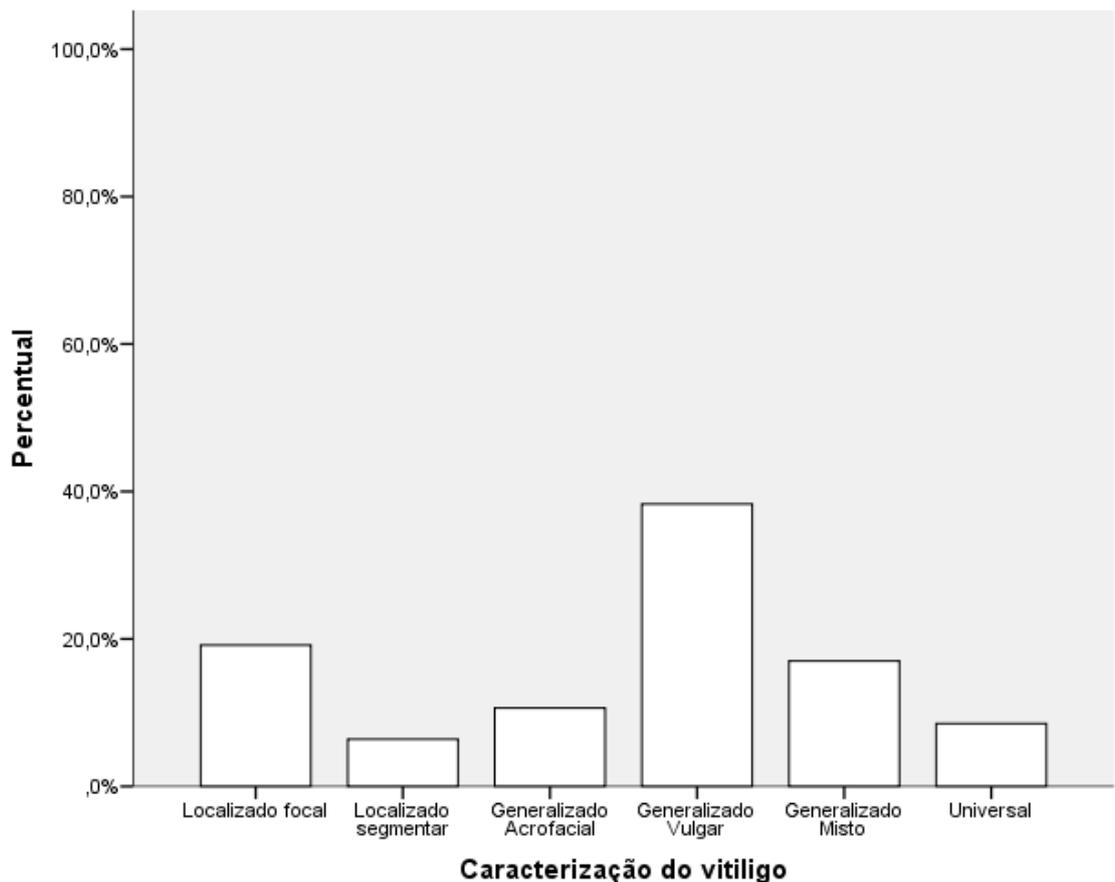
Os dados foram digitados no programa Excel e, posteriormente, exportados para o programa SPSS versão 18.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais, e comparadas entre os grupos pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates e pelo teste Exato de Fisher. As variáveis quantitativas de distribuição assimétrica foram descritas pela mediana (variação), e comparadas pelo teste U de Mann Whitney. As variáveis quantitativas de distribuição simétrica foram descritas pela média e desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. Foi considerado um nível de significância de 5%.

### **Resultados**

Neste estudo foi avaliado um total de 96 pacientes. Destes, 47 pacientes (49,0%) tinham diagnóstico de vitiligo.

A caracterização do vitiligo, avaliada nos 47 pacientes com a doença, o subtipo generalizado vulgar foi o mais prevalente na amostra, com 38,3%, seguido pelo subtipo localizado focal (19,1%), generalizado misto (17,0%), generalizado acrofacial (10,6%), universal (8,5%) e localizado segmentar com a menor prevalência (6,4%) (Figura I).

Figura I. Caracterização do vitiligo por subtipos



A tabela 1 descreve as principais características dos pacientes com e sem vitiligo.

Conforme demonstrado na Tabela 1, a frequência de mulheres foi maior em ambos os grupos, porém, significativamente mais elevada nos pacientes sem vitiligo (66% vs 90%,  $p = 0,01$ ). O diagnóstico de DM tipo 2 foi mais prevalente no grupo sem vitiligo (9% vs. 33%,  $p = 0,008$ ). Os grupos com e sem vitiligo não diferiram, respectivamente, quanto a idade (46 vs 43 anos), frequência de tabagismo (17% vs 6%), e de HAS (26% vs 31%).

Dentre os critérios diagnósticos para síndrome metabólica, o HDL e a circunferência abdominal diferiram entre os grupos. O grupo com vitiligo apresentou menores níveis de HDL (48,2 vs. 57,7 mg/dL) e maior CA (95,5 vs. 90,5 cm) (Figura I). A altura diferiu entre os grupos. Pacientes com vitiligo foram mais altos do que pacientes sem vitiligo. Os demais exames laboratoriais (TG, glicemia, CT, LDL e insulina) e as demais medidas (Peso, PAS, PAD, IMC e HOMA-IR) não mostraram diferença entre os dois grupos.

Tabela 1. Comparação entre as variáveis dos pacientes com e sem vitiligo

Variáveis	Com Vitiligo (n = 47)	Sem Vitiligo (n = 49)	P
Sexo Masculino	16 (34%)	5 (10%)	0,010
Feminino	31 (66%)	44 (90%)	
Idade (anos)	46 ± 17	43 ± 12	0,295
Tabagismo	8 (17,0%)	3 (6,0%)	0,175
HAS prévia (mmHg)	12 (26%)	15 (31%)	0,744
DM	4 (9%)	16 (33%)	0,008
Peso (kg)	72,6 ± 18,1	67,7 ± 12,9	0,132
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 4,8	26,3 ± 5,0	0,922
CA (cm)	95,5 ± 12,9	90,5 ± 11,3	0,046
PAS (mmHg)	126 ± 21	120,5 ± 14,3	0,108
PAD (mmHg)	82 ± 12	78 ± 10	0,383
Glicemia (mg/dL)	98,0 ± 12,3	94,5 ± 13,4	0,194
CT (mg/dL)	186,9 ± 43,2	202,1 ± 34,1	0,059
HDL (mg/dL)	48,2 ± 13,5	57,7 ± 14,9	0,002
Insulina (um/L)	10,6 ± 6,7	8,6 ± 4,4	0,104
HOMA-IR	2,6 ± 1,8	2,0 ± 1,1	0,055
SM	17 (36%)	18 (37%)	1,000
RI	18 (38%)	12 (25%)	0,284

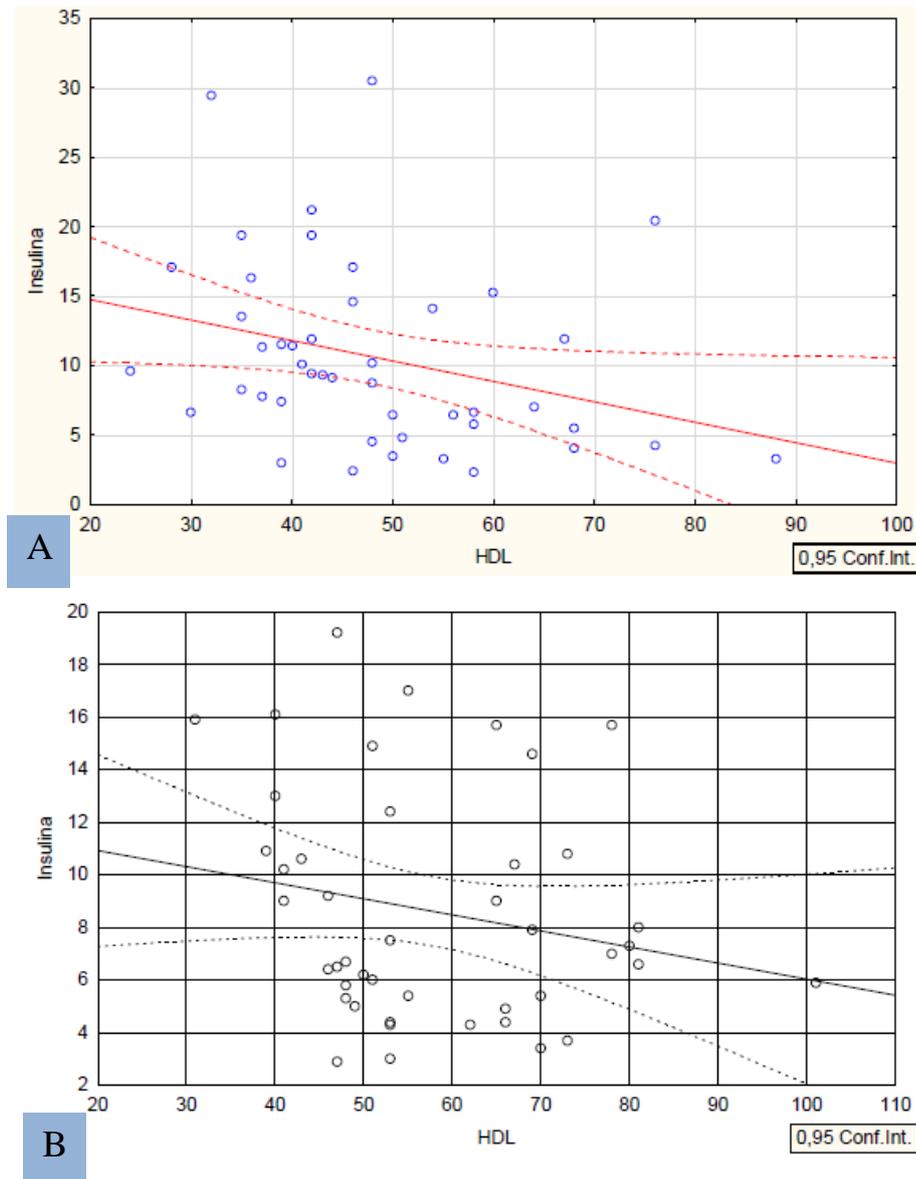
HDL, HDL-colesterol. TG, triglicerídeos. CA, circunferência abdominal. PAS, pressão arterial sistólica. PAD, pressão arterial diastólica. IMC, índice de massa corporal. CT, colesterol total. LDL, LDL-colesterol. HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*, SM, síndrome metabólica. RI, resistência insulínica. Variáveis quantitativas normais descritas pela média±desvio padrão, e não-normais pela mediana (variação). Variáveis categóricas comparadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates e quantitativas normais pelo teste t de Student para amostras independentes e não-normais pelo teste U de Mann Whitney.

A síndrome metabólica foi diagnosticada em 35 pacientes (37,2%). Entre os pacientes com vitiligo, 17 (36,2%) apresentaram SM. Não houve diferença na prevalência de SM nos pacientes com vitiligo e sem vitiligo (36,2 vs. 38,3%, p = 1,000).

A resistência insulínica, diagnosticada através do HOMA-IR >2,7, foi presente em 38% dos pacientes com vitiligo e em 25% dos pacientes sem vitiligo, porém, sem significado estatístico (p = 0,284).

Houve correlação inversa fraca ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,045$ ) entre o HDL-c e a insulina apenas nos pacientes com vitiligo (Figura II).

Figura II – Correlação entre HDL e insulina no grupo com vitiligo (A) e sem vitiligo (B).



Para reduzir o fator de confusão da presença de DM, que mostrou diferença entre os grupos, analisamos apenas o subgrupo dos pacientes sem DM (Tabelas 3 e 4). Os pacientes com vitiligo eram mais altos e com níveis de HDL eram mais baixos (48,4 vs 59,3 mg/dL,  $p = 0,001$ ), porém mais pesados (72,1 vs 64,3kg,  $p = 0,041$ ), com maior CA (94,6 vs 87,3 cm,  $p = 0,011$ ) e maiores níveis de glicemia (96,7 vs 87,7 mg/dL,  $p = 0,0001$ ).

Tabela 2. Comparação entre as variáveis nos grupos dos pacientes com e sem vitiligo em pacientes sem DM

Variáveis	Com Vitiligo (n = 43)	Sem Vitiligo (n = 33)	P
Sexo Masculino	14 (33%)	3 (9%)	0,031
Feminino	29 (67%)	30 (91%)	
Idade (anos)	44,3 ± 16,2	39,2 ± 11,6	0,136
Tabagismo	7 (16%)	2 (6%)	0,313
HAS prévia (mmHg)	8 (19%)	8 (31%)	0,754
Peso (kg)	72,1 ± 18,5	64,3 ± 12,1	0,041
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 ± 4,9	25,4 ± 5,2	0,448
CA (cm)	94,7 ± 13,1	87,3 ± 11,2	0,011
PAS (mmHg)	125 ± 20	118 ± 15	0,125
PAD (mmHg)	80 ± 10	77 ± 10	0,115
Glicemia (mg/dL)	96,7 ± 13,1	87,7 ± 6,4	0,0001
CT (mg/dL)	189,1 ± 42,9	200,1 ± 31,5	0,210
HDL (mg/dL)	48,4 ± 12,9	59,3 ± 14,8	0,001
TG (mg/dL)	95 (35 – 289)	108 (41 – 277)	0,939
LDL (mg/dL)	118,1 ± 39,7	119,1 ± 31,9	0,911
Insulina (um/L)	9,9 ± 6,6	8,0 ± 4,4	0,183
HOMA-IR	2,4 ± 1,7	1,8 ± 1,0	0,067
SM	13 (30%)	7 (22,6%)	0,641
RI	13 (32%)	5 (17%)	0,245

HAS, Hipertensão arterial sistêmica. DM, Diabete melito. HDL, HDL-colesterol. TG, triglicerídeos. CA, circunferência abdominal. PAS, pressão arterial sistólica. PAD, pressão arterial diastólica. IMC, índice de massa corporal. CT, colesterol total. LDL, LDL-colesterol. HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*. SM, síndrome metabólica. RI, resistência insulínica. Variáveis quantitativas normais descritas pela média ± desvio padrão, e não-normais pela mediana (variação). Variáveis categóricas comparadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates e quantitativas normais pelo teste t de Student para amostras independentes e não-normais pelo teste U de Mann Whitney.

Avaliando os pacientes sem DM, 30% dos pacientes com vitiligo e 22,6% dos pacientes sem vitiligo apresentaram SM, com  $p = 0,641$ , sem diferença entre os grupos.

Ao analisarmos apenas as pacientes do sexo feminino, para reduzir o viés pela diferença entre os sexos, podemos verificar que retiramos também o viés da diferença da altura entre os grupos. O HDL permaneceu com valores mais baixos no grupo com vitiligo (48,4 vs 59,3 mg/dL,  $p = 0,012$ ). Mas as demais variáveis (peso, glicemia e CA) não apresentaram diferença.

Tabela 3. Comparação entre as variáveis nos grupos dos pacientes com e sem vitiligo em pacientes do sexo feminino

Variáveis	Com Vitiligo (n = 31)	Sem Vitiligo (n = 44)	P
Idade (anos)	42,2 ± 16,7	42,9 ± 21,5	0,825
Tabagismo	3 (10%)	3 (7%)	0,986
HAS prévia	8 (26%)	14 (32%)	0,760
DM prévio	2 (7%)	14 (32%)	0,019
Peso (kg)	66,3 ± 12,2	67,2 ± 12,8	0,760
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 5,0	26,5 ± 5,2	0,812
CA (cm)	92,7 ± 12,6	90,6 ± 11,1	0,431
PAS (mmHg)	119 ± 17	121 ± 15	0,733
PAD (mmHg)	78 ± 9	78 ± 10	0,736
Glicemia (mg/dL)	97,2 ± 10,5	94,7 ± 13,5	0,391
CT (mg/dL)	190,5 ± 47,0	204,7 ± 29,5	0,117
HDL (mg/dL)	48,4 ± 12,9	59,3 ± 14,8	0,001
TG (mg/dL)	95 (35 – 289)	114 (41 – 293)	0,440
LDL (mg/dL)	118,4 ± 44,7	118,9 ± 35	0,143
Insulina (um/L)	11 ± 7,1	8,8 ± 4,4	0,117
HOMA-IR	2,7 ± 1,9	2,1 ± 1,1	0,079
SM	10 (32%)	16 (37%)	0,846
RI	11 (37%)	11 (27%)	0,531

HDL, HDL-colesterol. TG, triglicerídeos. CA, circunferência abdominal. PAS, pressão arterial sistólica. PAD, pressão arterial diastólica. IMC, índice de massa corporal. CT, colesterol total. LDL, LDL-colesterol. HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*. Variáveis quantitativas normais descritas pela média ± desvio padrão, e não-normais pela mediana (valor mínimo e máximo). Variáveis categóricas descritas como n (%) e comparadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates e quantitativas normais pelo teste t de Student para amostras independentes e não-normais pelo teste U de Mann Whitney.

A SM não apresentou diferença entre os grupos no sexo feminino (32,3% vs. 37,2%, p = 0,847).

A análise do subgrupo de pacientes masculinos com (16 pacientes) e sem vitiligo (5 pacientes) não mostrou diferença em nenhuma variável.

Analisando apenas o grupo dos pacientes com vitiligo, podemos observar os seguintes resultados:

A extensão do vitiligo determinada pelo VASI e o tempo de evolução da doença não apresentaram diferença em relação à SM (Tabela 7). Entre os pacientes com SM, 50% apresentaram VASI maior ou igual a 2,85, enquanto 50% dos pacientes sem SM apresentaram VASI maior ou igual a 2,35 (p = 0,572). O tempo de evolução do vitiligo, em 50% dos pacientes com SM, foi 48 meses ou mais, e entre os pacientes sem SM, 50% tinha duração da doença de 108 meses ou mais (p = 0,168).

Tabela 4. Comparação das variáveis de extensão da doença e tempo de evolução nos pacientes com vitiligo divididos em grupos com e sem SM.

Variáveis	Com SM (n = 17)	Sem SM (n = 30)	P
VASI	2,85 (5,90)	2,35 (1,69)	0,572
Tempo de evolução (meses)	48 (114)	108 (118)	0,168

VASI, *Vitiligo area score index*. SM, síndrome metabólica. Variáveis quantitativas descritas por mediana e intervalo interquartil. As comparações foram realizadas através do teste de Mann Whitney.

### Discussão

A prevalência de SM na amostra estudada foi de 37%, uma média semelhante às encontradas em outros estudos brasileiros, que variam entre 25 e 46% (20-23). Nos pacientes com vitiligo, a prevalência foi de 36,2%, sem diferença para o grupo sem vitiligo (38,3%) ( $p = 1,000$ ).

Na Turquia, Karadag e cols avaliaram 96 indivíduos, destes 57 com vitiligo e 39 sem vitiligo. Neste grupo, o HOMA-IR foi maior no grupo com vitiligo (2,3 vs 2,0,  $p < 0,01$ ), mas com níveis médios abaixo do ponto de corte definido por Geloneze (HOMA-IR  $> 2,7$ ). O estudo afirma que a resistência insulínica é aumentada nos pacientes com vitiligo, mas os dados não deixam essa afirmação verdadeira através da avaliação do HOMA-IR. A insulina também foi avaliada como mais elevada nos pacientes com vitiligo (9,9 vs 7,7,  $p < 0,001$ ), valores que são mais baixos do que no presente estudo (respectivamente, 10,6 vs 8,6). O HDL-c da amostra também apresentou níveis mais baixos nos pacientes com vitiligo (41,3 vs 51,1 mg/dL,  $p < 0,0001$ ). A circunferência abdominal não mostrou diferença entre os grupos com e sem vitiligo, respectivamente (93,8 vs 92,9 cm,  $p$  NS) (2).

Ao contrário, Rodriguez-Martin, em 2011, avaliou 105 indivíduos com vitiligo e 95 sem vitiligo, avaliando que os pacientes com vitiligo apresentavam menor prevalência de alterações na circunferência abdominal, triglicérides e HDL, mas não descreveu suas médias, e admitiu um  $p < 0,05$  para todos estes critérios citados acima. Concluiu assim que os pacientes com vitiligo tendem a apresentar menor risco cardiovascular. Este artigo foi publicado como uma carta ao editor e não descreve os métodos utilizados para a coleta de dados, seleção dos pacientes e análise estatística (3).

Os fatores de confusão que podem estar relacionados com o resultado são: maior porcentagem de mulheres no grupo sem vitiligo, e maior prevalência de diagnóstico confirmado de DM nos pacientes do grupo sem vitiligo.

Analisando ambos os grupos, excluindo-se os pacientes com diagnóstico de prévio de DM, podemos observar que houve uma relação do vitiligo com níveis mais baixos de HDL-c e com CA, ambos critérios de síndrome metabólica. Além disso, também houve associação entre o vitiligo com o peso e com maiores níveis de glicemia.

Na análise utilizando apenas pacientes do sexo feminino, verificamos que a única variável que manteve a diferença entre os grupos foi o HDL, com menores níveis nos pacientes com vitiligo, com correlação inversa fraca, mas significativa, com a insulina.

Analisando o subgrupo dos pacientes masculinos, o estudo não apresentou diferença entre as variáveis. Um dos fatores pode ter sido o pequeno número de indivíduos no grupo de pacientes sem vitiligo (5 pacientes).

Avaliando-se a resistência insulínica, através do HOMA-IR, este trabalho não mostrou diferença entre os grupos ( $p = 0,055$ ), porém apresentou tendência à significância, com um  $p$  muito próximo de um valor significativo. Se utilizássemos um ponto de corte mais sensível para o HOMA-IR, poderíamos ter diferença entre o diagnóstico de resistência insulínica entre os grupos com e sem vitiligo.

O resultado pode se dever à pequena amostra de pacientes utilizada em cada grupo do estudo.

Nas análises das características do vitiligo, demonstramos em nosso estudo como subtipo mais prevalente o generalizado vulgar, com 38% dos casos, dado corroborado pela literatura (3, 24).

A extensão da superfície corpórea afetada pelo vitiligo, medida através do VASI, não contribuiu, neste estudo, para o aumento da prevalência de SM e RI. O tempo de evolução da doença também não mostrou diferença na prevalência de ambas as variáveis. Não há estudos publicados na literatura realizando essa comparação.

Não há estudos na literatura que mostrem relação entre doenças autoimunes e síndrome metabólica ou resistência insulínica.

## **Conclusão**

Em conclusão, este estudo demonstrou uma relação positiva entre níveis menores de HDL-colesterol e maiores medidas de circunferência abdominal nos pacientes com vitiligo.

Além disso, os pacientes com vitiligo tenderam a apresentar um HOMA-IR mais elevado do que os pacientes sem vitiligo, sugerindo uma maior resistência insulínica.

Reduzindo o viés pela diferença entre os sexos, pode-se afirmar que, neste estudo, houve diferença para o sexo feminino, entre os grupos com e sem vitiligo, na variável HDL apenas, sendo que os pacientes femininos com vitiligo apresentaram menores níveis. Possivelmente, aumentando-se o tamanho da amostra, as diferenças sejam mais perceptíveis.

A extensão e tempo de evolução das lesões não foram importantes na relação da síndrome metabólica com o vitiligo.

Espera-se que esse trabalho sirva de base para novos estudos, com maior número de pacientes, e com pareamento dos indivíduos por idade, sexo e IMC, para uma melhor avaliação dos pacientes com vitiligo e sua relação com a síndrome metabólica.

## Referências

1. FATANI, M. I. et al. **The clinical patterns of vitiligo “hospital-based study” in Makkah region, Saudi Arabia.** Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery, Jan. 2014 (online).
2. KARADAG, A. S.; TUTAL, E.; ERTUGRUL, D. T. **Insulin resistance is increased in patients with vitiligo.** Acta Derm Venereol, v. 91, n. 5, p. 541–544, Sep. 2011.
3. RODRÍGUEZ-MARTÍN, M. et al. **Patients with vitiligo present fewer cardiovascular risk factors: results from a case-control study.** J Eur Acad Dermatol Venereol, v. 27, n. 1, p. 124-5, Jan. 2013.
4. SINGH, S.; SINGH, U.; PANDLEY, S. S. **Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  in Vitiligo patients.** Indian Journal of Dermatology, v. 57, n. 1, p. 12-14, Jan-Feb. 2012.
5. ZHANG, X. J.; CHEN J. J.; LIU, J. B. **The genetic concept of vitiligo.** J Dermatol Sci, v.39, n. 3, p. 137-46, Sep. 2005.
6. LEE, A. Y. **Role of Keratinocytes in the Development of Vitiligo.** Ann Dermatol, v. 24, n. 2, p. 116-125, May 2012.
7. DELL’ANNA, M. L.; PICARDO, M. **A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo.** Pigment Cell Res, v. 19, n. 5, p. 406-411, Oct. 2006.
8. KEMP, H. E.; WATERMAN, E. A.; WEETMAN, A. P. **Immunological pathomechanisms in vitiligo.** Expert Rev Mol Med, v. 3, n. 20, p. 1-22, Jul. 2001.
9. STEINER, D. et al. **Vitiligo.** An bras Dermatol, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 335-351, maio/jun. 2004.
10. ALIKHAN, A. et al. **Vitiligo: A comprehensive Overview Part I.** J Am Acad Dermatol, v. 65, n. 3, p. 473-91, Sep. 2011.
11. BRANDÃO, A. P. **I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 84, s. I, Abr. 2005.
12. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.** International Diabetes Federation, Bruxelas, Apr. 2005.
13. PIETRZAK, A. et al. **Metabolic syndrome in vitiligo.** Dermatologic Therapy, v. 25, S. 1, p. 41-43, Nov-Dec. 2012.
14. EZZEDINE, K. et al. **Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference.** Pigment Cell Melanoma Res, v. 25, n. 3, p. 1-13, May 2012.

15. HERCOGOVÁ, J.; SCHWARTZ, R. A.; Lotti, T. M. **Classification of vitiligo: a challenging endeavor.** *Dermatologic Therapy*, v. 25, s. 1, p. 10-16, Nov-Dec. 2012.
16. KAWAKAMI, T.; HASHIMOTO, T. **Disease Severity Indexes and Treatment Evaluation Criteria in Vitiligo.** *Dermatology Research and Practice*, v. 2011, May 2011 (online).
17. ALGHAMDI, K. et al. **Assessment methods for the evaluation of vitiligo.** *J Eur Acad Dermatol Venereol*, v. 26, n.12, p. 1463-71, Dec. 2012.
18. GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. **Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica.** *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 50, n. 2, p. 208-15, Abr. 2006.
19. GELONEZE B. et al. **Índices HOMA1-IR e HOMA2-IR para identificação de resistência à insulina e síndrome metabólica – Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (BRAMS).** *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 53, n. 2, p. 281-7, Mar. 2009.
20. SALAROLI, L. B. et al. **Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil.** *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 51, n. 7, p. 1143-52, Out. 2007.
21. MARQUEZINE, G. F. et al. **Metabolic syndrome determinants in na urban population from Brazil: Social class and gender-specific interaction.** *Int J Cardiol*, v. 129, n. 2, p. 259-65, Sep. 2008.
22. NAKAZONE, M. A. et al. **Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals.** *Rev Assoc Med Bras*, v. 53, n. 5, p. 407-13, Sep-Oct. 2007.
23. MARCONDES, J. A. et al. **Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors.** *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 51, n. 6, p. 972-9, Aug. 2007.
24. SILVA DE CASTRO, C.C. et al. **A pattern of association between clinical form of vitiligo and disease-related variables in a Brazilian population.** *J Dermatol Sci*, v. 65, n. 1, p. 63-67, Jan. 2012.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo demonstrou que pacientes com vitiligo apresentam menores níveis séricos de HDL-colesterol e medidas maiores de circunferência abdominal do que os pacientes que não possuem vitiligo. A resistência insulínica apresentou uma tendência a ser maior nos pacientes com vitiligo. A extensão e tempo de doença não alterou a relação da síndrome metabólica com o vitiligo. Mais estudos são necessários e importantes para maior esclarecimento dessa relação.

Independentemente, é importante pesquisar o perfil metabólico com exame físico e laboratorial dos pacientes com vitiligo, para uma abordagem precoce no processo da síndrome metabólica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O vitiligo é uma doença cutânea, normalmente tratada para benefício estético. Já se sabe há algum tempo que o vitiligo está relacionado a doenças autoimunes, e nos últimos anos, têm-se estudado a relação do vitiligo com a resistência insulínica e síndrome metabólica, trazendo resultados interessantes desta associação.

Espero que esta dissertação possa contribuir na melhora do atendimento dos pacientes com vitiligo em todo o Brasil. É importante que o dermatologista investigue a resistência insulínica e síndrome metabólica, para que possamos iniciar um tratamento precoce, com o auxílio do endocrinologista sempre que necessário.

Acredito que esse trabalho sirva de base para novos estudos, com maior número de pacientes, e com pareamento dos indivíduos por idade e sexo, para uma melhor avaliação dos pacientes com vitiligo e sua relação com a síndrome metabólica e resistência insulínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALGHAMDI, K. M. et al. **Assessment methods for the evaluation of vitiligo.** J Eur Acad Dermatol Venereol, v. 26, n.12, p. 1463-71, Dec. 2012.

ALIKHAN, A. et al. **Vitiligo: A comprehensive Overview Part I.** J Am Acad Dermatol, v. 65, n. 3, p. 473-91, Sep. 2011.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Consensus Development Conference on Insulin Resistance.** Diabetes Care, v. 21, n. 2, p. 310-4, Feb. 1998.

BASSIOUNY D A, SHAKER O. **Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo.** Clin Exp Dermatol, v. 36, n. 3, p. 292-297, Apr. 2011.

BERGMAN, R. N.; FINEGOOF, D. T.; ADER, M. **Assessment of insulin sensitivity in vivo.** Endocr Rev, v. 6, n. 1, p. 45-86, Winter, 1985.

BHUVANA, K. et al. **Effect of 0,1% tacrolimus ointment in localized vitiligo: an open uncontrolled trial.** Indian J Dermatol, v. 56, n. 4, p. 445-6, Jul. 2011.

BRANDÃO, A. P. **I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 84, s. I, Abr. 2005.

CHEN, J. X. et al. **Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and risk of vitiligo in Han Chinese populations: a genotype-phenotype correlation study.** Br J Dermatol, v. 170, n. 5, p. 1092-1099, May 2014.

DELL'ANNA, M. L.; PICARDO, M. **A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo.** Pigment Cell Res, v. 19, n. 5, p. 406-411, Oct. 2006.

EZZEDINE, K. et al. **Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference.** Pigment Cell Melanoma Res, v. 25, n. 3, p. 1-13, May 2012.

FATANI, M. I. et al. **The clinical patterns of vitiligo “hospital-based study” in Makkah region, Saudi Arabia.** Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery, Jan. 2014 (online).

FELSTEN, L. M. et al. **Vitiligo: a comprehensive overview Part II.** J Am Acad Dermatol, v. 65, n. 3, p. 493-514, Sep. 2011.

RICKHAM, P. P. **Human Experimentation Code of Ethics of the World Medical Association Declaration of Helsinki.** Br Med J, v. 18, n. 2, p. 177, Jul. 1964.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. **Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica.** Arq Bras Endocrinol Metabol, v. 50, n. 2, p. 208-15, Abr. 2006.

GELONEZE B. et al. **Índices HOMA1-IR e HOMA2-IR para identificação de resistência à insulina e síndrome metabólica – Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (BRAMS).** Arq Bras Endocrinol Metabol, v. 53, n. 2, p. 281-7, Mar. 2009.

HAMZAVI, I. et al. **Parametric modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool.** Arch Dermatol, v. 140, n. 6, p. 677-83, June 2004.

HÉLOU, J. et al. **Fractional laser for vitiligo treated by 10 600 nm ablative fractional carbon dioxide laser followed by sun exposure.** Lasers Surg Med, May 2014.

HERCOGOVÁ, J.; SCHWARTZ, R. A.; Lotti, T. M. **Classification of vitiligo: a challenging endeavor.** Dermatologic Therapy, v. 25, s. 1, p. 10-16, Nov-Dec. 2012.

HO, N. et al. **A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0,05% in childhood vitiligo.** Br J Dermatol, v. 165, n. 3, p. 626-32, Sep. 2011.

HUGGINS, R. H.; JANUSZ, C. A.; SCHWARTZ, R. A. **Vitiligo: a sign of systemic disease.** Indian J Dermatol Venereol Leprol, v. 72, n. 1, p. 68-71, Jan-Feb. 2006.

KARADAG, A. S.; TUTAL, E.; ERTUGRUL, D. T. **Insulin resistance is increased in patients with vitiligo.** Acta Derm Venereol, v. 91, n. 5, p. 541–544, Sep. 2011.

KATHURIA, S. et al. **Segmental vitiligo: a randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of 0,1% tacrolimus ointment vs 0.05% fluticasone propionate cream.** Indian J Dermatol Venereol Leprol, v. 78, n. 1, p. 68-73, Jan-Feb. 2012

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

KEMP, H. E.; WATERMAN, E. A.; WEETMAN, A. P. **Immunological pathomechanisms in vitiligo**. *Expert Rev Mol Med*, v. 3, n. 20, p. 1-22, Jul. 2001.

KOROBKO, I. V. **Review of current clinical studies of vitiligo treatments**. *Dermatol Ther*, v. 25, s. 1, p. 17-27, Nov-Dec. 2012.

LEE, A. Y. **Role of Keratinocytes in the Development of Vitiligo**. *Ann Dermatol*, v. 24, n. 2, p. 116-125, May 2012.

LU, L. et al. **Association of the 389 C/T polymorphism of the catalase gene with susceptibility to vitiligo: a meta-analysis**. *Clin Exp Dermatol*, v. 39, n. 4, p. 454-60, Jun. 2014.

MORETTI, S. et al. **New Insights into the Pathogenesis of Vitiligo: Imbalance of Epidermal Cytokines at Sites of Lesions**. *Pigment Cell Res*, v. 15, n. 2, p. 87-92, Apr. 2002.

ONGENAE, K.; VAN GEEL, N.; NAEYAERT, J. M. **Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo**. *Pigment Cell Res*, v. 16, n. 2, p. 90–100, Apr. 2003.

ORTONNE, J. P. **Vitiligo e Outras Desordens de Hipopigmentação**. In: BOLOGNIA, J. L. (Org.). **Dermatologia**. Tradução da 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 913-920.

PARSAD, D.; PANDHI, R.; JUNEJA, A. **Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo**. *Clin Exp Dermatol*, v. 28, n. 3, p. 285-287, May 2003.

PENALVA, D. Q. F. **Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento**. *Rev Med, São Paulo*, v. 87, n. 4, p. 245-50, Out-Dez. 2008.

PIETRZAK, A. et al. **Metabolic syndrome in vitiligo**. *Dermatologic Therapy*, v. 25, S. 1, p. 41-43, Nov-Dec. 2012.

REZAEI, N. et al. **Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo**. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, v. 21, n. 7, p. 865–76, Aug. 2007.

RODRÍGUEZ-MARTÍN, M. et al. **Patients with vitiligo present fewer cardiovascular risk factors: results from a case-control study.** J Eur Acad Dermatol Venereol, v. 27, n. 1, p. 124-5, Jan. 2013.

ROMEO, G. R.; LEE, J.; SHOELSON, S. E. **Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Roles of Inflammation – Mechanisms and Therapeutic Targets.** Arterioscler Thromb Vasc Biol, v. 32, n. 8. P. 1771-6, Aug. 2012.

SAHNI, K.; GUPTA, V.; KHANNA, N. **Hyperpigmentation in photo exposed patches of vitiligo following tacrolimus therapy.** Indian Dermatol Online J, v. 5, n. 2, p. 164-166, Apr. 2014.

SZCZURKO, O. et al. **Gingko biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: na open label pilot clinical trial.** BMC Complement Altern Med, v.11, Mar. 2011.

SAMPAIO S. A. P.; RIVITTI, E. A. (Org.). Discromias. In: \_\_\_\_\_. **Dermatologia.** 3 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007. p. 356-360.

SANTOS, C. E.; SCHRANK, Y.; KUPFER, R. **Análise crítica dos critérios da OMS, IDF e NCEP para síndrome metabólica em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 53, n. 9, Dec. 2009.

SACHDEVA, S. **Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology.** Indian Journal Dermatology Venereology Leprology, v. 75, n. 1, p. 93-6, Jan-Feb. 2009.

SILVA DE CASTRO, C.C. et al. **A pattern of association between clinical form of vitiligo and disease-related variables in a Brazilian population.** J Dermatol Sci, v. 65, n. 1, p. 63-67, Jan. 2012.

SINGH, S.; SINGH, U.; PANDLEY, S. S. **Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  in Vitiligo patients.** Indian Journal of Dermatology, v. 57, n. 1, p. 12-14, Jan-Feb. 2012.

STEINER, D. et al. **Vitiligo.** An bras Dermatol, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 335-351, maio/jun. 2004.

**The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.** International Diabetes Federation, Bruxelas, Apr. 2005.

**TURNER, R. C. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man.** Diabetologia, v. 28, n. 7, p. 412-9, Jul. 1985.

**VAN DEN BOORN J. G. et al. Autoimmune Destruction of Skin Melanocytes by Perilesional T cells from Vitiligo Patients.** J Invest Dermatol, v. 129, n. 9, p. 2220-2232, Sep. 2009.

**WANKOWICZ-KALINSKA, A. et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo.** Lab Invest, v. 83, n. 5, p. 683-695, May 2003.

**WEBB, K. C. et al. Enhanced bleaching treatment: opportunities for immune-assisted melanocyte suicide in vitiligo.** Exp Dermatol, May 2014.

**VRIJMAN, C. et al. Measurement Properties of Outcome Measures for Vitiligo.** Arch Dermatol, v. 148, n. 11, p. 1302-1309, Sept. 2012.

**YU H. S. et al. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo.** J Invest Dermatol, v. 108, n. 4, p. 527-9, Apr. 1997.

**ZHANG, X. J.; CHEN J. J.; LIU, J. B. The genetic concept of vitiligo.** J Dermatol Sci, v.39, n. 3, p. 137-46, Sep. 2005.

## FICHA DE COLETA DE DADOS

Data \_\_\_\_\_ Número de identificação \_\_\_\_\_ SAME \_\_\_\_\_

Nome _____	Sexo (1) Feminino (2) masculino
Idade _____	Fototipo: (1) (2) (3) (4) (5) (6) Profissão _____
Procedência _____	Estado civil: _____
<b>Caracterização do vitiligo</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Localizada Focal</li> <li>2. Localizada Segmentar</li> <li>3. Generalizado Acrofacial</li> <li>4. Generalizado Vulgar</li> <li>5. Generalizado Misto</li> <li>6. Universal</li> </ol>	
<b>Idade de início</b> _____	<b>Tempo de evolução (em meses):</b> _____
*VASI _____	
<b>Tratamento para vitiligo:</b> (1) sim (2) não Qual: _____	
Medicações orais em uso: _____	
Comorbidades	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabagismo (1) sim (2) não</li> <li>• HAS (1) sim (2) não</li> <li>• DM (1) sim (2) não</li> </ul>	

\*VASI: Vitiligo Area Score Index: descrito na revisão de literatura

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circunferência Abdominal (cm) _____</li> <li>• Pressão arterial (mmHg) _____</li> <li>• Peso (kg) _____</li> <li>• Altura (cm) _____</li> <li>• IMC: _____</li> </ul>	
<b>Exames laboratoriais</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triglicérides _____</li> <li>• Colesterol total _____</li> <li>• HDL _____</li> <li>• LDL (calculado) _____</li> <li>• Glicemia de jejum _____</li> <li>• Insulina _____</li> </ul>	HOMA-IR: _____

**ANEXO 2****TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**

**Título do projeto:** Prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes com Vitiligo do Hospital Universitário de Santa Maria, RS

**Pesquisador responsável:** Elisa Grandó

**Instituição/Departamento:** UFSM/ HUSM – Dermatologia – Clínica Médica

**Telefone para contato:** (55) 3317.0596

**Local da coleta de dados:** Ambulatório de Dermatologia - HUSM

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes, cujos dados serão coletados através de questionários no ambulatório de dermatologia do HUSM. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente serão divulgadas de forma anônima e ficarão guardadas no arquivo do ambulatório de Dermatologia do HUSM, na sala número 0 (zero) por um período de 5 anos sob a responsabilidade de Elisa Grandó. Após este período, os dados serão destruídos e arquivos de computadores com tais informações, deletados. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em ...../...../....., com o número do CAAE .....

Santa Maria, .....de .....de 20.....

---

**Elisa Grandó**

**Orientadora: Maristela de Oliveira Beck**

### ANEXO 3

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título da Pesquisa:** Prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes com Vitiligo do Hospital Universitário de Santa Maria, RS

**Nome do coordenador do projeto:** Maristela de Oliveira Beck

**Nome do Pesquisador:** Elisa Grandó

**1. Natureza da pesquisa:** O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade avaliar a associação do vitiligo com a síndrome metabólica, doença que mostra algumas alterações do colesterol e do açúcar do sangue, mede a gordura da barriga e a pressão.

**2. Participantes da pesquisa:** os participantes da pesquisa serão pessoas com diagnóstico de vitiligo, atendidos no ambulatório de Dermatologia do HUSM, no período de Janeiro a Agosto/13.

**3. Envolvimento na pesquisa:** ao participar deste estudo o(a) senhor(a) irá responder a um questionário, terá a pele examinada e se necessário, serão tiradas fotografias da pele. As fotografias possuem a finalidade de registrar o padrão e extensão de suas lesões, não serão divulgadas com seu nome. O(a) senhor(a) tem liberdade de se recusar a participar, e ainda, desistir da pesquisa, sem qualquer prejuízo pessoal, ou seja, o (a) senhor (a) continuará tendo a mesma qualidade de atendimento nas consultas. Sempre que precisar, poderá tirar dúvidas sobre a pesquisa com os pesquisadores do projeto e, se necessário, com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM.

**3. Sobre a coleta de dados:** Após sua concordância em participar do estudo e sua assinatura do TCLE, será preenchida uma ficha com os dados de sua consulta médica habitual.

**4. Riscos e desconforto:** Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade. Você pode sentir algum desconforto emocional ao responder perguntas ou momento das fotografias; poderá ainda sentir um desconforto físico mínimo no momento da coleta do exame de sangue.

**5. Benefícios:** Ao participar desta pesquisa a Sra (Sr.) poderá ter algum benefício indireto, através da oportunidade de receber diagnóstico ou tratamento mais adequados. O pesquisador se compromete em divulgar os resultados obtidos somente para fins científicos, mantendo sempre em segredo o seu nome/identidade. Esperamos também que este estudo traga informações importantes sobre o vitiligo.

**6. Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo manterão o seu anonimato, incluindo as fotografias de suas lesões de peles. Somente o(a) pesquisador(a) e o(a) orientador(a) terão conhecimento da identidade dos participantes do estudo.

**7. Pagamento:** o/a Sra (Sr.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, mas nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

#### Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa. Declaro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a realização da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

---

Nome do Participante da Pesquisa

---

Assinatura do participante

---

Elisa Grando

Tel: (55) 3317.0596

Comitê de Ética da UFSM: Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria, 7º andar, sala 736, Cidade Universitária, Bairro: Camobi, Santa Maria – RS; telefone: 3220.9362.

Serviço de Dermatologia do HUSM Avenida Roraima, 1000 – Hospital Universitário de Santa Maria 1º andar, Bairro: Camobi, Santa Maria – RS. Telefone: (55) 3220.8544