



CURSO DE MEDICINA

MATHEUS COELHO DE CASTRO

DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIREOIDE EM PACIENTES COM VITILIGO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

SALVADOR

2021

Matheus Coelho De Castro

DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIREOIDE EM PACIENTES COM VITILIGO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina

Orientador: Lorena Curvelo Dantas Gondim

Salvador

2021

RESUMO

INTRODUÇÃO: O vitiligo é uma das principais doenças dermatológicas, caracterizada pela perda de melanócitos, com aparecimento de máculas acrômicas na pele. É uma dermatose com repercussões psicossomáticas e com um componente autoimune bastante significativo, pois estes pacientes são mais propensos a terem patologias autoimunes. **OBJETIVOS:** O presente trabalho buscou realizar uma revisão sistemática sobre a relação e prevalência de doenças autoimunes de tireoide com o vitiligo. **MÉTODOS:** Os artigos foram obtidos na base de dados medline/pubmed, cochrane e scielo, Os descritores utilizados foram “vitiligo and treatment”, “vitiligo therapy”, “tratamento do vitiligo”, no período compreendido entre 2000 e 2021. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, que incluiu o checklist Strobe, 8 (oito) publicações foram incluídas nesse estudo. **RESULTADOS:** Constatou-se que diversos estudos mostraram relação significativa de herança genética, em torno de 20% dos pacientes possui herança familiar positiva, a doença autoimune mais presente encontrada nos estudos em concomitância ao vitiligo foram as tireoidites autoimunes, sendo a mais prevalente o hipotireoidismo. **CONCLUSÃO:** O presente estudo mostrou uma associação bastante significativa entre vitiligo e doenças autoimunes da tireoide, além de história familiar positiva.

Palavras-chave: Vitiligo. Autoimune. Tireoide.

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo is one of the main dermatological diseases, characterized by the loss of melanocytes, with the appearance of achromic macules on the skin. It is a dermatosis with psychosomatic repercussions and a very significant autoimmune component, because these patients are more likely to have autoimmune pathologies. **OBJECTIVE:** This study aimed to conduct a systematic review of the relationship and prevalence of autoimmune thyroid diseases with vitiligo. **METHODS:** The articles were obtained from the medline/pubmed, Cochrane and Scielo databases. The descriptors used were “vitiligo and treatment”, “vitiligo therapy”, “vitiligo treatment”, in the period between 2000 and 2021. Based on the inclusion and exclusion criteria, which included the Strobe checklist, 8 (eight) publications were included in this study. **RESULTS:** It was found that several studies have shown a significant relationship of genetic inheritance, around 20% of patients have positive family inheritance, the most common autoimmune disease associated with vitiligo found in studies was autoimmune thyroiditis, with hypothyroidism being the most prevalent. **CONCLUSION:** The present study showed a very significant association between vitiligo and autoimmune thyroid diseases, in addition to a positive family inheritance.

Keywords: Vitiligo. Autoimmune. Thyroid.

Sumário

1.Introdução.....	6
2.Objetivos.....	9
3.Revisão de literatura.....	10
4.Métodologia.....	15
4.1 Desenho do estudo.....	15
4.2 Estratégia de busca.....	15
4.3 Critérios de elegibilidade.....	15
4.3.1 População e periodo do estudo.....	15
4.3.2 Desenho de estudo.....	15
4.4 Critérios de exclusão.....	16
4.5 Identificação e seleção dos estudos.....	16
4.6 Avaliação da qualidade metodológica.....	16
4.7 Extração de dados.....	17
4.8 Plano de análise estatística.....	17
4.9 Avaliação do risco de viés.....	18
4.10 Aspectos éticos.....	18
5.Resultados.....	19
6.Discussão.....	28
7.Conclusão.....	31

1. INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença dermatológica despigmentante, caracterizada pela perda seletiva de melanócitos, que se apresenta em forma de máculas acrômicas de forma arredondada sem elevação ou relevo, não descamativas, não pruriginosas e não inflamatória, podendo surgir lesões de forma isolada ou difusas acometendo qualquer região do corpo^{1,2}. Possui uma prevalência na população mundial em torno 1%. A frequência é a mesma em ambos os sexos, apesar de relatos isolados com predominância em mulheres³.

Múltiplos mecanismos foram propostos para a destruição dos melanócitos no vitiligo. Trata-se de uma enfermidade sem uma causa ou etiologia definida, com algumas teorias propostas como a influência genética, autoimune, estresse oxidativo, geração de mediadores inflamatórios mas nenhuma é suficiente para explicar os diferentes fenótipos do vitiligo. A contribuição geral de cada um desses processos ainda está sob discussão, embora atualmente haja consenso sobre a natureza autoimune da doença^{1,2,4}.

Pacientes com vitiligo são mais propensos a sofrer de condições autoimunes do que a população geral⁵. Vários estudos sugerem que vitiligo é associado com uma variedade de outras doenças autoimunes, incluindo doenças da tireoide, alopecia areata, diabetes *mellitus* tipo 1, anemia perniciosa, e artrite reumatoide. Entre eles, os distúrbios da tireoide são as condições associadas

mais comuns em pacientes com vitiligo, e um estudo recente mostrou que o vitiligo é uma das doenças autoimunes mais frequentemente encontrada em pacientes de tireoidite autoimune.^{6,7}

A relação do vitiligo de início precoce com doenças autoimunes vem sendo documentada. Esse aumento de prevalência de doenças autoimunes de tireoide está presente tanto em pacientes com vitiligo quanto em parentes de primeiros e segundos graus, não dependendo dos parentes apresentarem ou não o vitiligo, o que pode sugerir genes compartilhados de predisposição às duas doenças estão interligados, a exemplo do gene HLA-DR3 o uma variante do alelo 74R e o gene PTPN22, ambos compartilham forte relação concomitante das duas doenças. A uma associação que corrobora para a hipótese de autoimunidade como etiologia se deve ao fato da responsividade positiva a terapia de corticosteroides e a forte prevalência de patologias autoimunes em concomitância ao vitiligo. A descoberta de diminuição da concentração sérica de Treg, linfócito regulador de resposta imune, além do aumento da expressão de linfócitos CD8 que é responsável pela ação citolítica também fortalece a tese. Outros estudos identificaram diminuição do linfócito natural *killer* invariáveis, responsáveis por regular a resposta imune intra e extracelular e que também está diminuído em outras afecções autoimunes, sugerindo uma correlação positiva. Entretanto o mecanismo como ocorre ainda é inexplorado^{2,8}.

Permanece uma condição de difícil tratamento com melhores resultados no início do desenvolvimento da doença e em crianças. Este engloba o uso de psoralênicos, corticosteroides, fototerapia com raios ultravioletas e intervenção cirúrgica baseada no transplante dos melanócitos⁴.

A doença é um desafio para o paciente acometido pois em grande parte dessa população é observado o isolamento do convívio social por decorrência de uma vergonha estética ou por incompreensão da sociedade a respeito da doença por um estigma social de transmissibilidade das patologias da pele⁴.

A investigação dessa enfermidade se faz ainda mais necessária tendo em vista a situação de isolamento social dessa população acometida, algo que pode ter repercussões psicossomáticas a exemplo da depressão e de aumento de estresse, fator determinante na progressão da doença².

Com os dados obtidos neste estudo pretende-se promover sua divulgação entre os profissionais de saúde, visando a disseminação do conhecimento.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral: Analisar a prevalência de doenças autoimunes da tireoide em pacientes diagnosticados com o vitiligo.

Objetivos Específicos:

1. Descrever histórico familiar de doenças autoimunes dos pacientes;
2. Descrever os perfis demográficos: sexo e faixa etária;
3. Descrever a maior frequência dos subtipos de doença autoimune da tireoide

3. REVISÃO DE LITERATURA

O vitiligo é uma doença caracterizada pela despigmentação crônica da pele que afeta cerca de 1% da população, independente de raça, idade e sexo, apesar de relatos isolados com predominância em mulheres.³. É uma doença caracterizada pela perda de pigmentação adquirida, tendo como característica histológica a ausência de melanócitos epidérmicos, representado por manchas nitidamente despigmentadas, podendo aparecer em qualquer região da pele⁴. Se apresenta clinicamente com maculas acrômicas e marfínicas de limites nítidos, normalmente com bordas bem delimitadas e definidas de aparência e proporções variáveis e não pruriginosas. Com tendência à distribuição simétrica e preferência por áreas maleolares, punhos, face, anterolateral das pernas, dorso das mãos, dedos, axilas, pescoço e genitália^{1,2,4}.

É uma doença de etiopatogenia não esclarecida, com hipóteses genéticas, autoimunes e ambientais, sendo, a teoria autoimune, a mais aceita. A teoria autoimune do vitiligo é reforçada pelos achados da presença de polimorfismo do receptor CTL4 (responsável pela diminuição atuação do linfócito CD8) é encontrado no vitiligo em associação com outras doenças autoimunes. Uma curiosidade interessante é o fato de que esse receptor é usado em tratamento de imunoterapia em melanomas, a terapia consiste

no bloqueio desse receptor que causará aumento de atividade do CD8 na destruição de melanócitos, esse fato explica o aparecimento das manchas hipocrômicas/acrômicas nesses pacientes^{9,10}.

A mutação na proteína tirosina fosfatase linfoide, responsável pela manutenção da homeostase da resposta imune pela regulação da sinalização dos linfócitos T é encontrada em pacientes com vitiligo e em outras afecções autoimunes a exemplo da diabetes mellitus tipo 1, doença de Graves, lúpus eritematoso sistêmico e diversas outras doenças autoimunes⁹. Outra teoria que reforça a hipótese autoimune seria a existência dos auto-anticorpos com correlação positiva na apresentação clínica dos pacientes, foi observado uma taxa em torno de 50% nos pacientes com vitiligo mais brando em detrimento de uma taxa aproximada de 90% nos casos que se apresentavam disseminados¹¹. Uma evidência relevante que reforça a teoria autoimune é a mutação na proteína reguladora que age no timo (AIRE) organizando a apresentação de autoantígenos aos linfócitos T é correlacionada com o aparecimento de uma síndrome poliendócrina autoimune em concomitância com o vitiligo⁹.

A hipótese de que as doenças autoimunes da tireoide têm a maior prevalência em conjunto com a doença do vitiligo foi demonstrada também em estudo realizado no Irã, com taxas em torno de 20% de prevalência no total de pacientes. O fator mais impactante encontrado continua sendo o histórico familiar (25%), ratificando ainda mais que o fator genético é preponderante na composição etiológica da doença¹². Um estudo japonês cita a presença de aproximadamente 20 genes que seriam hipoteticamente precursores do vitiligo. Uma parcela desses genes também fazem parte dos genes precursores das doenças autoimunes mais relacionadas ao vitiligo, ou seja, compartilham dos mesmos fatores, criando assim uma correlação positiva para o aparecimento conjugado dessas patologias¹³.

Anticorpos específicos para tireoide (antitireoperoxidase e antitireoglobulina), foram encontrados no soro de pacientes com vitiligo mais do que na população em geral. Observa-se que a presença da discromia em questão eleva os riscos individuais para o desenvolvimento de uma afecção na glândula tireoide. Com a participação de 100 pacientes, 50 com vitiligo e outros 50 saudáveis, um estudo realizado no Egito observou que a relação do vitiligo com doenças autoimune da tireoide pode se apresentar com a elevação de autoanticorpos antitireoperoxidase, resultando no impedimento da produção dos hormônios tireoidianos pela não iodação da tiroglobulina^{14,15}. Esse marcador anti-TPO será útil para avaliar pacientes com vitiligo que ainda apresentam função tireoidiana dentro dos limites padrão, visto que em inúmeras vezes o aparecimento desse marcador antecede o quadro clínico de DAIT no paciente com vitiligo. A teoria mais plausível dessa associação entre vitiligo e outras doenças autoimunes é explicado por mais de uma via de ação do sistema imunológico, não se limitando apenas por autoanticorpos, mas também pela ação dos CD8, células apresentadoras de antígenos e outros mecanismos celulares e adaptativos de defesa¹⁶.

No Paquistão foi realizado um estudo com 100 pacientes que apresentam vitiligo, comparado a um grupo controle de 50 pacientes com eczema crônico. Foi observado que 25% dos pacientes vitiligo possuíam histórico familiar positivo e 20% também portavam doenças autoimunes associadas, como diabetes *mellitus*, tireoidites autoimunes, alopecia e doença reumatoide. Foi concluído que seriam os dois maiores fatores impactantes nessa enfermidade multifatorial, pois em comparação com o grupo controle (6%) a presença de doenças autoimunes foi quase 4 vezes maior, com nível de significância estatística menor que 5% ($p < 0,05$). Portanto, na presença do vitiligo o médico responsável deve suspeitar de outra afecção autoimune e pedir exames complementares para afastar ou não a presença dessa combinação de patologias¹⁷.

Foi também observado redução de ação antioxidante dos pacientes com vitiligo, a deficiência na enzima catalase proporciona aumento de radicais livres de oxigênio que colabora para o impedimento da produção de melanina pelos melanócitos. Também houve redução de outras enzimas e vitaminas antioxidantes no exame sérico dos pacientes¹⁸.

Após análises genéticas, foi identificado no locus genético AIS 2 e no SLEV1 genes precursores que apontam uma tendência maior no desenvolvimento de doenças autoimunes em geral, no locus SLEV1 foi identificado também o já anteriormente dito NALP1, responsável por aumento de interleucinas, mediadores inflamatórios importantes em respostas imunes e aumento de apoptose celular. Outras evidências da teoria autoimune é embasada na deficiência hereditária das proteínas C2 e C4, responsáveis pela via clássica do sistema complemento que também age na depuração de imunocomplexos⁹.

Estudos genéticos encontraram um gene que não se relaciona com a gênese no sistema imunológico, diferente dos restantes, é a variante TYR , que codifica a síntese de tirosinase, importante precursor de autoantígeno da melanina. A variante promoveria uma menor apresentação ao sistema imunológico, com consequente destruição dos melanócitos no vitiligo generalizado⁸.

A grande variedade na apresentação clínica do vitiligo, quanto a idade de aparecimento,diversas prevalências de doenças autoimunes em combinação com o vitiligo entre as diferentes etnias e as formas de surgimento da doença (generalizado,disseminado, mucosa) pode indicar que o componente genético é importante determinante na etiologia e no curso da doença¹¹.

Uma das estratégias que estão sendo estudadas para ajudar a combater a progressão dos danos celulares causados pelos linfócitos CD8 citotóxicos são terapias que promovem aumento das células Treg, os experimentos em ratos demonstraram resultados positivos¹⁸.

Permanece uma condição de difícil tratamento, capaz de transformar completamente o aspecto estético e visual, podendo por vezes causar constrangimentos ao paciente. Diversos estudos verificaram a baixa qualidade de vida em pacientes com vitiligo e baixa da autoestima, com comprometimento do convívio social⁴.

4. METODOLOGIA

4.1. DESENHO DO ESTUDO:

Trata-se de estudo de revisão sistemática da literatura.

4.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA:

Nas buscas foram utilizadas as bases de dados medline/pubmed, cochrane, scielo, que foi utilizado para o levantamento da bibliografia utilizando os termos encontrados nos sites de descritores em saúde: *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (Decs), sendo: “vitiligo”, “autoimune”, “tireoide” e suas traduções em inglês, em conjunto com os operadores booleanos : “and” e “or”. Utilizando como modelo para execução da revisão o PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*¹⁹. Além disso, a Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos e o ClinicalTrial.gov foram utilizados para a busca de estudos clínicos em evolução ou recentemente concluídos.

4.3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.3.1 POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO:

Pacientes com doenças autoimunes de tireóide e vitiligo associados.

4.3.2. DESENHO DE ESTUDO:

Ensaio clínico randomizado, estudos de coorte, estudos caso-controle e prevalência nos idiomas: inglês, espanhol e português publicados nos últimos 20 anos.

4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Estudos publicados em revistas predatórias localizados em endereço eletrônico (<https://predatoryjournals.com/journals/>) e de pequeno impacto (fator de impacto menor que 1), artigos não disponíveis na íntegra, relato de casos, série de casos, artigo de revisão e metanálise.

4.5. IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS:

O autor utilizou, separadamente, as ferramentas dos bancos de dados na procura por estudos que se enquadrem nos critérios de inclusão. Em seguida analisou os títulos dos artigos científicos. Posteriormente o autor então analisou os abstracts dos estudos encontrados, identificando quais preenchiam os critérios de inclusão. Por fim, foi feita leitura e análise completa dos artigos pré-

selecionados, a fim de analisar a adequação metodológica do protocolo STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*“ (Strobe – Aprimorando a Apresentação de Resultados de Estudos Observacionais em Epidemiologia”).

4.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS:

A ferramenta STROBE disponibiliza, através de um checklist de 22 tópicos, atentar-se para definições mais adequadas e completas no Título, Resumo, Introdução, Objetivo, Metodologia, Resultados e Discussões de estudos observacionais, foram incluídos, somente, estudos que contemplaram 85% ou mais (17,6 pontos) do checklist proposto pelo STROBE (Anexo A).

4.7. EXTRAÇÃO DE DADOS:

Foi feita coleta e revisão dos dados a fim de evitar erros na extração. Os dados extraídos foram, autor, data de publicação do estudo, tipo de estudo, país de origem, intervalo de realização do estudo e a metodologia empregada, número de participantes, proporção de cada sexo, dados coletados de número de pessoas que tiveram o desfecho doença autoimune de tireoide e o total de pessoas expostas ao vitiligo em cada grupo.. A extração de pacientes perdidos ao longo dos estudos e a proporção dessa perda também foram coletados.

4.8. PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Foram calculados os métodos estatísticos de estudos de prevalência, as medidas de razão de prevalência (RP), *odds ratio* e risco relativo, tendo como base intervalo de confiança de 95%, esses dados foram compilados em gráficos e tabelas com ajuda do programa Excel. Para análise de heterogeneidade foi usado o método I^2 de Higgins, no qual 25% representa baixa heterogeneidade e acima de 75% alta heterogeneidade.

4.9. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS:

Foi usada a ferramenta da Cochrane “Risk of Bias 2” (RoB2), que consiste em cinco itens para a análise em crítica de vieses dos estudos que foram incluídos no trabalho.

4.10. ASPECTOS ÉTICOS:

Por se configurar um estudo de revisão sistemática, os dados foram coletados de artigos já publicados e não havendo envolvimento de seres humanos, não foi necessária a submissão ao sistema CEP/CONEP ou a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.RESULTADOS:

A amostra de 36 estudos serviu como objeto de análise, após leitura dos títulos e resumos e os demais critérios de exclusão, ao final foram selecionados para compor este trabalho 8 artigos. A figura 1 apresenta o fluxograma dos estudos selecionados para a revisão sistemática.

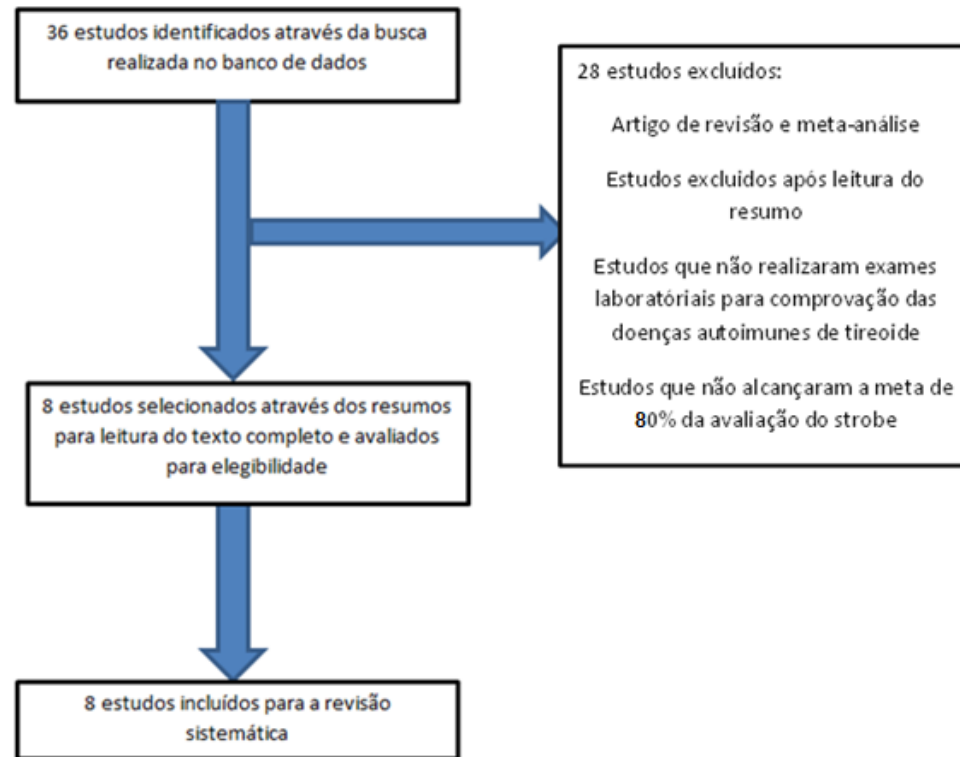


Figura 01: Fluxograma de estudos selecionados para revisão sistemática.

A qualidade dos estudos foi avaliada pelo formulário STROBE. Foram selecionados oito estudos a partir da meta de 85% de aprovação no *checklist* STROBE, os demais estudos que não atingiram este percentual (18,7 pontos) foram excluídos da análise.

Item	Claudia ²³	Ahmad ¹⁶	Ghajarzadéh ¹²	Narita ¹³	Saleem ¹⁷	Nunes ¹⁴	Kasumagic ² ₄	Altar ¹⁵
TÍTULO E RESUMO								
1- Título e Resumo	●	●	●	●	●	●	●	●
INTRODUÇÃO								
2- Contexto/ Justificativa	●	●	●	●	●	●	●	●
3- Objetivos	●	●	●	●	●	●	●	●
MÉTODOS								
4- Desenho do estudo	●	●	●	●	●	●	●	●
5- Contexto	●	●	●	●	●	●	●	●
6- Participantes	●	●	●	●	●	●	●	●
7- Variáveis	●	●	●	●	●	●	●	●
8- Fontes de dados	●	●	●	●	●	●	●	●
9- Viés	●	●	●	●	●	●	●	●
10- Tamanho do estudo	●	●	●	●	●	●	●	●
11-Variáveis quantitativas	●	●	●	●	●	●	●	●
12- Métodos estatísticos	●	●	○	○	●	●	●	●
RESULTADOS								
13- Participantes	●	●	●	●	●	●	●	●
14- Dados descritivos	●	●	●	●	●	●	●	●
15- Desfecho	●	●	●	●	●	●	●	●
16- Resultados principais	●	●	●	●	●	●	●	●
17- Outras análises	●	●	●	●	●	●	●	●
DISCUSSÃO								
18- Resultados principais	●	●	●	●	●	●	●	●
19- Limitações	●	●	○	●	●	●	●	●
20- Interpretação	●	●	●	●	●	●	●	●
21- Generalização	●	●	○	●	●	●	●	●
OUTRAS INFORMAÇÕES								
22- Financiamento	●	●	●	●	●	●	○	○
PONTUAÇÃO	22	22	19	20,5	22	22	20	20,5

Quadro 01: Checklist Strobe

Legenda:

- Atendido integralmente pelo artigo.
- Atendido parcialmente pelo artigo.
- Não ficou claro cumprimento do item pelo artigo

Dentre os estudos incluídos nesta revisão apenas um estudo não incluiu crianças no desenho da pesquisa²⁴. Somente um estudo não realizou testes para diagnóstico das comorbidades autoimunes, a exemplo dos testes de tireoide para avaliação de hipotireoidismo e hipertireoidismo, como os anticorpos tireoide estimulante, anticorpo antitireoglobulina (anti-TG), anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO), hormônio tireoestimulante, T3 e T4, neste único estudo foi aplicado um questionário para analisar as comorbidades prévias dos pacientes¹³.

Quanto a metodologia utilizada nos estudos, três trabalhos eram ensaios clínicos randomizados, três estudos de caso-controle, um estudo descritivo de prevalência e um observacional transversal, portanto a maioria apresenta boa evidência científica. Quatro estudos foram realizados na presença de grupo controle^{15-17,24} (Figura 2).

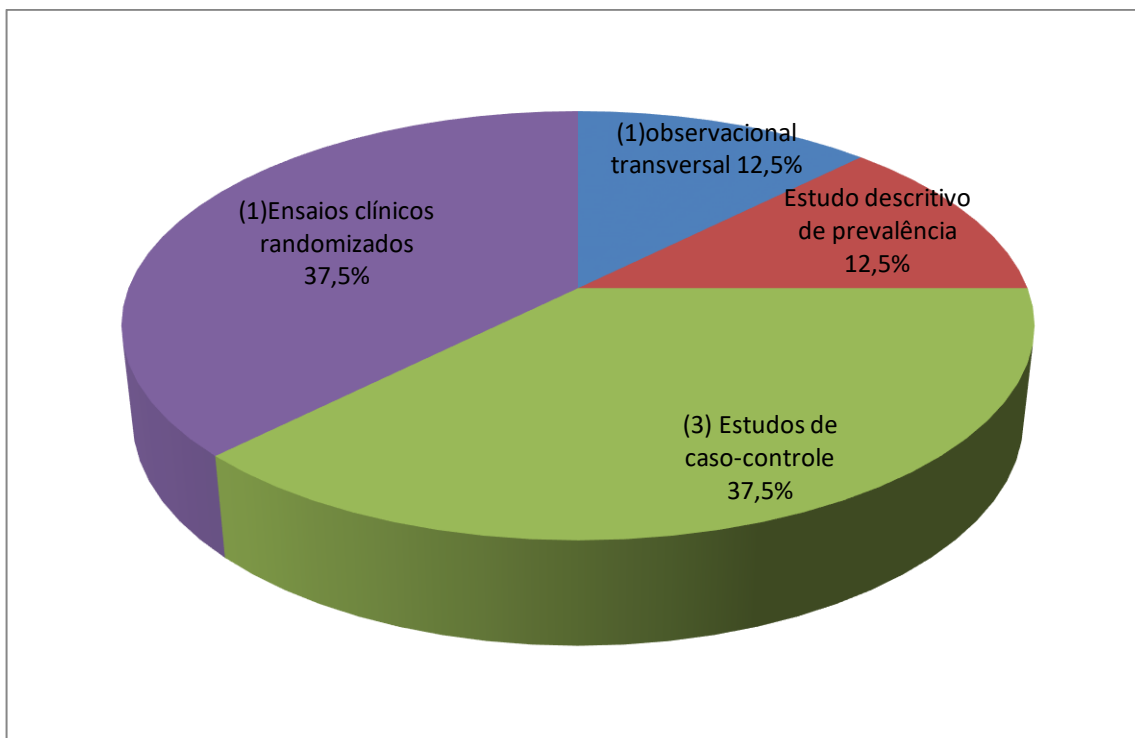


Figura 2: Percentual do número de desenho de estudos encontrados para a revisão

A média de participantes por estudo calculada foi de 92 pacientes. Sendo o número mínimo e máximo de participantes respectivamente 33, 161. A média de idade dos pacientes dos estudos foi calculada em 31,4 anos. As menores e maiores médias de idade nos estudos encontradas foram respectivamente 30,5 e 37,14. A média de idade de início foi de 17,58 anos para mulheres e 19,03 para homens. Apenas um estudo demonstrou estabelecimento em idade infantil, por ter incluído apenas crianças, com idade média calculada em 5,7 anos²³. (Gráfico 1).

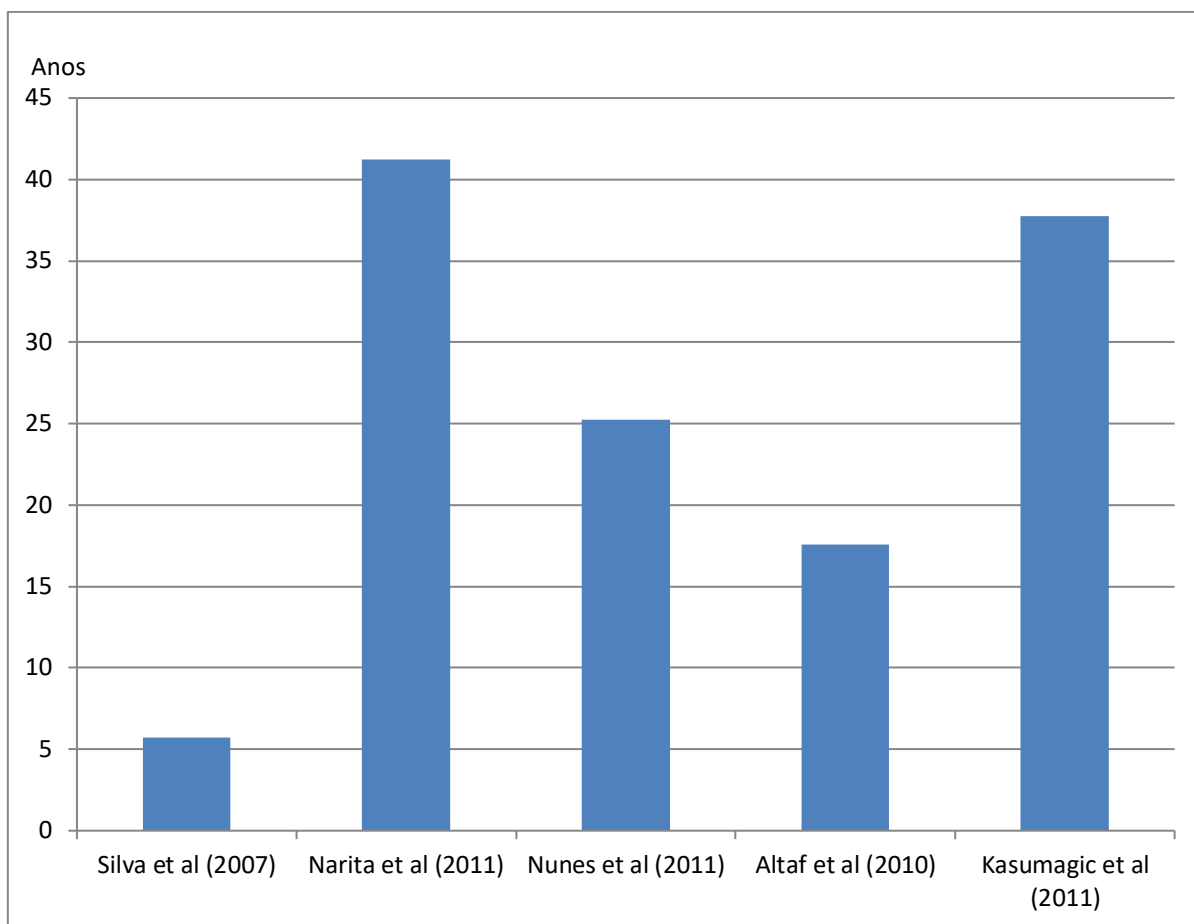


Gráfico 1: Média de idade de início do aparecimento do vitiligo nos pacientes nos estudos

Os artigos analisados demonstraram maioria feminina no arranjo dos estudos, apenas um artigo apresentou a maioria do sexo masculino (52%)¹². As frequências de sexo obtidas mostraram um padrão limítrofe, variando de 50 a 85% na porcentagem de mulheres na amostra selecionada. O único estudo apresentou fração maior de homens em sua amostragem, com 52%¹². A maior frequência feminina foi obtida em estudo no Egito, aproximadamente 84% da amostra era do sexo feminino¹⁶. Seis pesquisas exibiram resultados altamente semelhantes, realizadas no Brasil, Japão, Paquistão, Brasil, Bósnia e Herzegovina e na Índia, com a razão percentual respectivamente de 60,3%, 57,1%, 62%, 65,9%, 57,8%, 62,7%^{13-15,17,23,24}.

O percentual encontrado de histórico familiar de vitiligo nos pacientes acometidos foi de média de 22,1%, variando de 10,6% a 30,1%, sendo o menor em trabalho realizado em Santa Catarina¹⁴ e o maior em crianças menores de 12 anos²³. Três ensaios clínicos encontraram frequências próximas, 20% no Egito¹⁶, 28% no Irã¹² e 26,3% no Japão¹³. Por fim, dois estudos, um na Índia e um segundo no Paquistão, encontraram em seus 192 e 100 pacientes, respectivamente, taxas de 25% e 17,7% de histórico familiar nos pacientes acometidos com vitiligo^{15,17}.

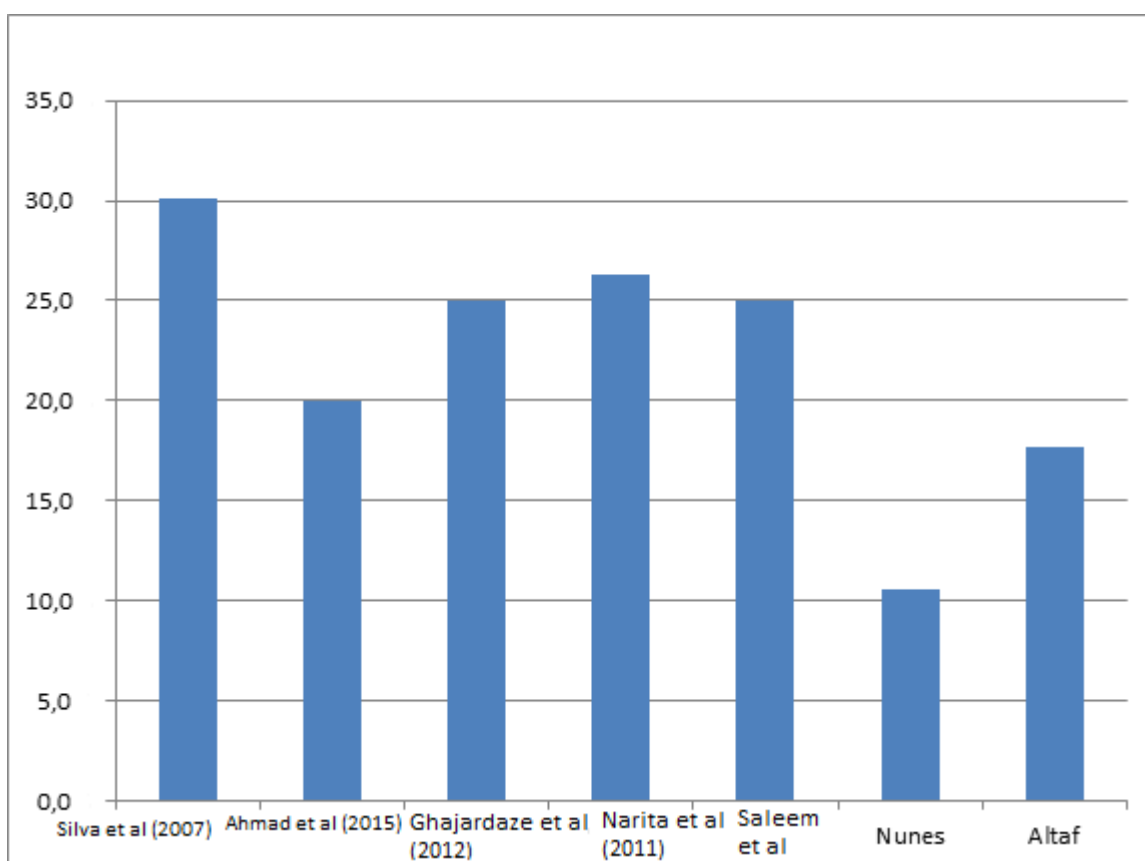


Gráfico 2 : Percentual de histórico familiar de vitiligo nos pacientes dos estudos

A média calculada nos artigos pesquisados foi de 25,54% dos pacientes que apresentaram vitiligo em concomitância a outras patologias autoimunes. A doença autoimune mais frequentemente presente em concomitância ao vitiligo foi a DAIT, estando presente em maior número em todos os estudos analisados^{12-17,23,24}. O subtipo autoimune mais prevalente foi o hipotireoidismo^{12-16,23}. Apenas um estudo

encontrou o subtipo hipertireoidismo como a causa de maior incidência nas tireoidopatias, com a porcentagem de 62,5% de hipertireoidismo entre os pacientes

com doenças autoimunes da tireoide¹⁷. A maior prevalência de hipotireoidismo em pacientes com vitiligo foi encontrado em estudo realizado no Egito, com a porcentagem de 93,5% de pacientes com o subtipo hipotireoidismo do total de pacientes com doença autoimune da tireoide¹⁵. A seguir segue o gráfico dos subtipos autoimunes da tireoide mais prevalentes do vitiligo nos estudos que constam a presença desses dados.

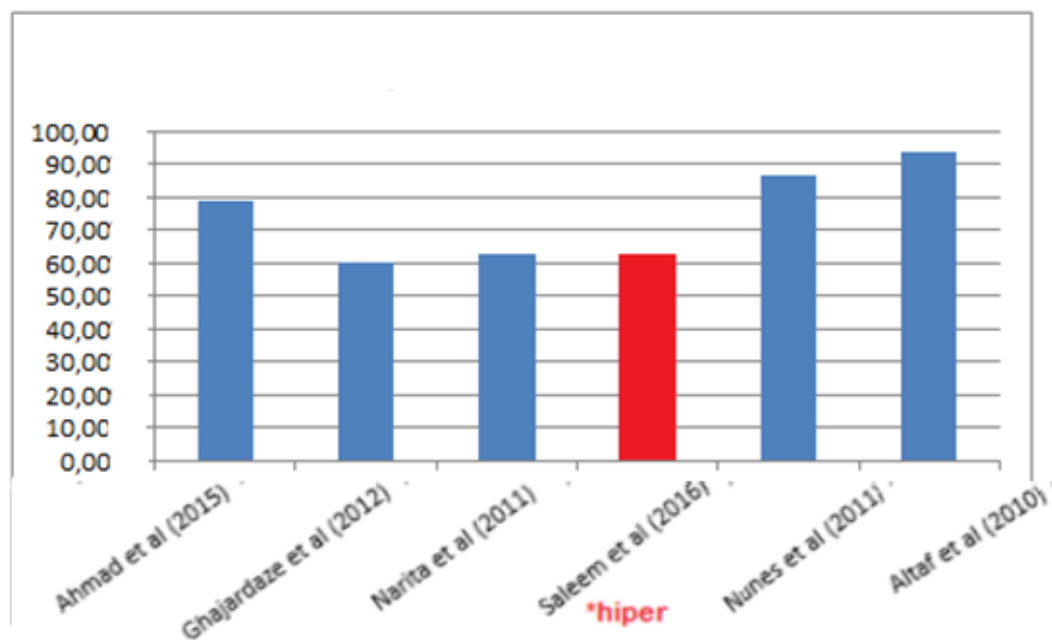


Gráfico 3: Percentual do subtipo de doença autoimune da tireoide em pacientes com vitiligo que constam a presença dos dados

O quadro 01 retrata o título, objetivo e resultados dos artigos de forma resumida, para ajudar a análise crítica das evidências.

Quadro 01 – Especificidade sobre os artigos analisados conforme título do artigo, objetivo resultado

ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADO
Silva et al (2007)	Avaliar características e epidemiológicas do vitiligo na infância	Dentre os 76 selecionados, 60,3% dos pacientes eram do sexo feminino, 30,1% possuíam histórico familiar de vitiligo.
Ahmad et al (2015)	estudar a frequência de doenças autoimunes em um grupo de pacientes egípcios com vitiligo em comparação com o controle	84% dos pacientes eram do sexo feminino, 20% possuíam histórico familiar, 38% possuíam DAIT (78,9% destes hipotireoidismo), 7% com outras doenças autoimunes associada.
Ghajardaze et al (2012)	determinar a associação do vitiligo com outras doenças autoimunes (diabetes, disfunção tireoidiana, anemia perniciososa) em pacientes iranianos.	52% dos pacientes eram masculinos, 25% possuíam histórico familiar, 21% possuíam DAIT (60% destes Hipotireoidismo), 10% possuíam outras doenças autoimune associada.
Narita et al (2011)	investigar a ocorrência de doenças autoimunes em pacientes japoneses com vitiligo generalizado e suas famílias	57,1% dos pacientes eram femininos, 26,3% tinham histórico familiar, 12% dos pacientes com DAIT, sendo 62,5% destes Hipotireoidismo, além de 8,3% de outra doença autoimune associada.
Saleem et al (2016)	avaliar a associação de vitiligo com outras doenças auto-imunes e para ver a associação familiar.	Foram analisados 100 casos, 62% do sexo feminino, 25% possuíam histórico familiar, 8% com DAIT (62,5% destes hipertireoidismo), 12% com outras doenças autoimunes associada.
Nunes et al (2011)	Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e estimar a prevalência da associação de vitiligo com doenças autoimunes da tireoide	Foram avaliados 85 prontuários, 65,9% dos pacientes do sexo feminino, 10,6% possuíam histórico familiar de vitiligo, 22,4 possuíam DAIT (86,7% hipotireoidismo), 5,9% outra doença autoimune associada.
Kasumagic et al (2011)	determinar se o vitiligo está estatisticamente associado à autoimunidade tireoidiana.	57,8% dos pacientes eram do sexo feminino, 18,18% dos pacientes possuíam doença autoimune da tireoide associado ao vitiligo.
Altaf et al (2010)	estudar o perfil tireoidiano e a presença de anticorpos antitireoidianos em pacientes com vitiligo.	Dos 161 pacientes analisados 62,7% eram femininos, 17,7% possuíam histórico familiar, 16% apresentavam DAIT (93,5% hipotireoidismo).

6.DISSCUSSÃO

Esta revisão avalia sistematicamente a relação do vitiligo com doenças autoimunes, pois essa condição é embasada na existência de uma prevalência maior de doenças autoimunes em pacientes com vitiligo comparados com a população geral, evidenciado nos estudos com grupos controles.

Os resultados obtidos nos oito estudos analisados apontam para uma dominância por parte das doenças autoimunes da tireoide no vitiligo frente as outras afecções a exemplo de alopecia areata, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, e artrite reumatoide. Esta preponderância é evidenciada em diversos estudos com percentuais de doença autoimune da tireoide se sobrepondo as somas dos percentuais do restante das doenças autoimunes no paciente com vitiligo^{8,13,14,16}.

Dos seis estudos que abarcavam os dados necessários para a análise do subtipo mais frequente de doença autoimune da tireoide, a maior parte deles mostrou o hipotireoidismo como o subtipo de maior prevalência nos pacientes com vitiligo.

O histórico familiar se mostrou um componente relevante tão quanto as patologias autoimunes.

A história familiar está presente em todos os estudos incluídos neste trabalho, com percentuais apresentados bem próximos, ou seja, pequena margem de erro, o que reduziria a chance de erro amostral aleatório. A investigação superficial do histórico familiar do estudo de Nunes et al propiciou um número de subestimado para a história familiar dos pacientes.¹⁴

A média de idade de aparecimento do vitiligo teve um resultado bastante heterogêneo, sem uma linha de tendência que norteasse um padrão sustentável.

Fato que pode ser explicado tendo o estresse e o trauma como possíveis fatores desencadeantes dos sintomas, podendo acontecer em qualquer momento da vida do paciente², além do componente genético que ajuda esta variável a ter uma oscilação alta. A média de idade de início encontrada pelo estudo de Silva et al (2007) difere dos outros estudos e o fato é explicado pela abrangência do público alvo, pois no estudo de Silva et al (2007) foi contemplado apenas pacientes de zero a doze anos de idade, em discrepância com o estudo de Narita et al (2011) que revelou um número bastante acima. Apenas cinco autores apresentaram este dado de idade de aparecimento do vitiligo.

A grande maioria dos estudos apresentaram um predomínio do sexo feminino na sua composição de participantes. Esse fato que pode ser justificado por eventual preocupação estética ser maior no gênero feminino, o que as levariam em maior número para os atendimentos ambulatoriais²³. Já que as revisões de literatura não apontam maior incidência entre os diferentes gêneros².

O subtipo mais frequente dentre as doenças autoimunes da tireoide foi o hipotireoidismo, reportado em cinco estudos.¹²⁻¹⁶. Apenas um estudo colheu o hipertireoidismo como a forma mais das tireoidites autoimunes que acompanhavam o vitiligo. Dois trabalhos não informaram as frequências obtidas para cada subtipo de tireoidite autoimune^{23,24}.

O único estudo que revelou índices de hipertireoidismo acima do subtipo hipotireoidismo foi um estudo em população Paquistanesa, além disso foi o estudo com menos porcentagem de pacientes com doenças autoimunes de tireoide em relação aos outros estudos, dado justificado pela menor incidência de doenças autoimunes nesta população¹⁵. Dois autores não apresentaram este dado em seus trabalhos^{23,24}.

As possíveis limitações do trabalho estão relacionadas ao fato de alguns estudos não apresentarem todos os dados como presença ou não de história familiar, presença ou não de hipo/hipertireoidismo concomitante, outra limitação importante refere-se a ocorrência de um pequeno número de estudos não usarem grupos controle, além da amostragem pequena de trabalhos e quantidade de participantes da pesquisa (aproximadamente 100), o que pode interferir no resultado encontrado.

7.CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou através da média da variação da manifestação das doenças autoimunes no vitiligo que pacientes com vitiligo apresentam maior risco de desenvolver doenças da tireoide que aqueles sem essa doença de base. Proponho que abordagens de diagnóstico precoce para prevenção e tratamento de doenças em indivíduos com suscetibilidade genética e hereditária às patologias autoimunes como doenças da tireoide nos pacientes com vitiligo

REFERÊNCIAS

1. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571–92. Doi: <https://www.karger.com/Article/FullText/506103>. Acessado em 3 de março de 2021
2. Tarlé RG, do Nascimento LM, Mira MT, de Castro CCS. Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):461–70. Doi: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000300461&lng=en&tlng=en. Acessado em 21 de outubro de 2020
3. Howitz J. Prevalence of Vitiligo. *Arch Dermatol*. 1977; Doi: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1977.01640010049006>. Acessado em 3 de março de 2021
4. Faria AR, Mira MT, Tarlé RG, Silva de Castro CC, Dellatorre G. Vitiligo - Part 2 - Classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):784–90. Doi: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000500784&lng=en&tlng=en. Acessado em 21 de outubro de 2020
5. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003; Doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x>. Acessado em 3 de março de 2021
6. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012. Doi: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-012-9703-2>. Acessado em 3 de março de 2021
7. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmunity Reviews*. 2016. Doi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156899721630204X>. Acessado em 3 de março de 2021
8. Spritz RA. Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010;20(7):745–54. Doi: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2010.1643>. Acessado em 21 de outubro de 2020
9. Poojary SA. Vitiligo and associated autoimmune disorders: A retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(6):356–61. Doi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301054611001066>. Acessado em 21 de outubro de 2020
10. Pereira Antelo D, Lima Filgueira A, Cunha JMT. Aspectos imunopatológicos do vitiligo. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2008;36(3):125–36. Doi: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2008/mc083d.pdf>. Acessado em 20 de outubro de 2020

11. Steiner D, Villas RT, Bedin V, Steiner T, Moraes MB. Vitiligo Artigo de Revisão / Review Article. An Bras Dermatologia bras dermatol [Internet]. 2004;79(3):335–51.Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000300010>.Acessado em 21 de outubro de 2020
12. Ghajarzadeh M, Seirafi H, Hossein Alinia T, Balighi K, Mortazavi H, Akhyani M. Vitiligo and auto immune diseases: A survey of 100 patients. Iran J Dermatology. 2012;14(58):129–30.Doi: https://www.researchgate.net/publication/258022374_Vitiligo_and_auto_immune_diseases_A_survey_of_100_patients.Acessado em 21 de outubro de 2020
13. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. Allergol Int [Internet]. 2011;60(4):505–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.11-OA-0303>.Acessado em 21 de outubro de 2020
14. Nunes DH. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua. 2011;86(2):241–8.Doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200006>.Acessado em 7 de março de 2021
15. Altaf H, Shah IH, Ahmad QM. Evaluation of thyroid function and presence of anti-thyroid peroxidase antibodies in patients with vitiligo Abstract : Introduction : 2010;6(1):1–13.Doi: <http://www.edoj.org.eg/vol006/0601/003/paper.pdf>.Acessado em 7 de março de 2021
16. Ahmad Nofal EA. Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Zagazig University Hospitlas, Sharkia Governate, Egypt. J Pigment Disord. 2015;02(01):1–6.Doi: <http://omicsgroup.org/journals/vitiligo-and-associated-autoimmune-diseases-in-zagazig-university-hospitlas-sharkia-governate-egypt-2376-0427.1000154.php?aid=37146>.Acessado em 21 de outubro de 2020
17. Saleem K, Azim W. Association of Vitiligo with Other Autoimmune Disorders. Diabetes Case Reports. 2016;01(03):1–3.Doi:<https://www.omicsonline.org/open-access/association-of-vitiligo-with-other-autoimmune-disorders-.php?aid=81738>.Acessado em 21 de outubro de 2020
18. Colucci R, Dragoni F, Moretti S. Oxidative stress and immune system in vitiligo and thyroid diseases. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015.Doi: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/631927/>.Acessado em 21 de outubro de 2020
19. PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2009 Aug 18;151(4):W65-94. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136. Epub 2009 Jul 20. PMID: 19622512.
20. STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in*

Epidemiology, von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008. PMID: 18313558.

21. Strobe – Aprimorando a Apresentação de Resultados de Estudos Observacionais em Epidemiologia, Malta, Monica et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública* [online]. 2010, v. 44, n. 3 [Acessado 20 Outubro 2021], pp. 559-565. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>>. Epub 11 Jun 2010. ISSN 1518-8787. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>.
22. Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
23. Silva CM de R, Pereira LB, Gontijo B, Ribeiro G de B. Vitiligo na infância: características clínicas e epidemiológicas. *An Bras Dermatol*. 2007;82(1):47–51. Doi: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000100006&lng=pt&tlng=pt. Acessado em 21 de outubro de 2020
24. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Begovic B, Ovcina-Kurtovic N. Association between vitiligo and thyroid autoimmunity. *J Thyroid Res*. 2011;2011:14–7. Doi: <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/938257/>. Acessado em 16 de março de 2021

Anexo A

Tabela. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (<i>follow-up</i>) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo

Dados descritivos

- 14^a Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.
Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

Continua

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract

(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found

Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	<p>(a) <i>Cohort study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <p><i>Case-control study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants</p> <p>(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was</p>

Results

Participants 13* (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing addressed

Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed

Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

(e) Describe any sensitivity analyses

		follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based