

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**ESTUDO SOBRE A ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE VITAMINA D E UVEÍTES
NÃO INFECCIOSAS - DADOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO, BRASIL**

HENRIQUE MACIEL VIEIRA DE MORAES

RIO DE JANEIRO

2023

HENRIQUE MACIEL VIEIRA DE MORAES

**ESTUDO SOBRE A ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE VITAMINA D E UVEÍTES
NÃO INFECCIOSAS - DADOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO, BRASIL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina (Ciências Cirúrgicas)

Orientador:

Prof. Dr. Haroldo Vieira de Moraes Junior

RIO DE JANEIRO

2023

HENRIQUE MACIEL VIEIRA DE MORAES

**ESTUDO SOBRE A ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE VITAMINA D E UVEÍTES
NÃO INFECCIOSAS - DADOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO, BRASIL.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina (Ciências Cirúrgicas)

Aprovado em de de 2023.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Dedico este trabalho à minha família

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio diário, estímulo e incentivo incondicionais.

Aos pacientes que foram o foco deste estudo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Haroldo Vieira de Moraes Junior, professor titular do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aos meus colegas de doutorado.

Aos professores da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pelos ensinamentos necessários para meu aprimoramento profissional.

Muito obrigado.

RESUMO

MORAES, Henrique Maciel Vieira. Estudo sobre a associação dos níveis de vitamina D e uveítes não infecciosas – dados de um Hospital Universitário de referência no Rio de Janeiro, Brasil. Rio de Janeiro, 2023. Tese (Doutorado em Ciências Cirúrgicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A vitamina D parece desempenhar um papel fundamental na regulação imunológica e sua deficiência tem sido associada a várias doenças autoimunes clinicamente relacionadas a uveíte, incluindo esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal e espondilite anquilosante. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi investigar a correlação existente entre níveis séricos de vitamina D e hábitos de exposição solar, com o diagnóstico de uveíte não infecciosa e a atividade da doença. **Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo caso-controle no ambulatório de oftalmologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ no período de maio de 2022 a março de 2023. Foram avaliados 51 pacientes com uveíte não infecciosa ativa (n=22) e inativa (n=29) e 51 indivíduos saudáveis. Os participantes foram submetidos à dosagem sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Os pacientes com uveíte responderam a um questionário sobre hábitos de exposição à luz solar e suplementação de vitamina D. **Resultados:** Baixos níveis de vitamina D foram observados em 68% dos pacientes com uveíte ativa. O valor da mediana de 25(OH)D em pacientes com uveíte ativa foi de 17,8 ng/mL (intervalo interquartil [IQR], 15-21 ng/mL), substancialmente menor quando comparado aos 31,7 ng/mL (IQR, 25-39 ng/mL) dos pacientes com uveíte inativa (P < 0,001) e 27 ng/mL (IQR, 23-31 ng/mL) do grupo controle (P < 0,001). Além disso, a chance de desenvolver uveíte ativa foi dez vezes maior quando os pacientes apresentavam níveis de 25(OH)D menores que 20 ng/mL (P=0,001). Entre os pacientes avaliados com uveíte, quase todos realizando suplementação de vitamina D apresentavam uveíte inativa (P<0,005). A exposição à luz solar, tanto em dias de semana quanto aos finais de semana, foi significativamente menor entre os pacientes com atividade da doença (P < 0,001). **Conclusões:** Neste estudo, a deficiência de 25(OH)D foi comum em pacientes com uveíte não infecciosa. Os resultados sugerem associação entre baixo nível de vitamina D e atividade da doença. A suplementação de vitamina D, bem como a exposição controlada à luz solar, podem ser uma opção na prevenção de novos episódios de inflamação intraocular.

Descritores: Vitamina D; 25(OH)D; uveíte não infecciosa; hipovitaminose D;
imunidade ocular

ABSTRACT

MORAES, Henrique Maciel Vieira. Study on the association of vitamin D levels and noninfectious uveitis - data from a reference university hospital in Rio de Janeiro, Brazil. Rio de Janeiro, 2023. Tese (Doutorado em Ciências Cirúrgicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Vitamin D plays a key role in immune regulation and its deficiency has been linked to several autoimmune diseases clinically related to uveitis, including multiple sclerosis, inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis. **Objective:** The aim of this study was to investigate the correlation between serum levels of vitamin D and sun exposure habits with the diagnosis and activity of non-infectious uveitis. **Methods:** A prospective case control study was conducted at the department of ophthalmology from Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ between the months of may 2022 and march 2023. A total of 51 patients with active (n=22) and inactive (n=29) noninfectious uveitis, and 51 healthy individuals were evaluated. Participants underwent serum 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] measurement. Uveitis group completed a questionnaire on sun light exposure habits and vitamin D supplementation. **Results:** Low vitamin D levels were observed in 68 % of the patients with uveitis inflammatory activity. The median level of 25(OH)D in patients with active uveitis was 17,8 ng/mL (interquartile range [IQR], 15-21 ng/mL), substantially lower when compared with 31,7 ng/mL (IQR, 25-39 ng/mL) from patients with inactive uveitis ($P < 0,001$), and 27 ng/mL (IQR, 23-31 ng/mL) from the control group ($P < 0,001$). Additionally, the odds of developing active uveitis were ten times higher when patients presented 25(OH)D levels lower than 20 ng/mL ($P 0,001$). Of the patients with uveitis evaluated, almost everyone taking vitamin D supplementation were in the inactive group ($P < 0,005$). Also associated with disease activity, sun light exposure, on weekdays and weekends, was significantly lower in the active uveitis group ($P < 0.001$). **Conclusions:** In this study, 25(OH)D deficiency was common in patients with noninfectious uveitis. The results suggest association between low vitamin D level and disease activity. Vitamin D supplementation, as well as controlled sunlight exposure could be an option on preventing new episodes of intraocular inflammation.

Keywords: Vitamin D; 25(OH)D; noninfectious uveitis; hypovitaminosis D; ocular immunity

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estruturas moleculares da vitamina D e suas nomenclaturas.....	17
Tabela 2 – Fontes naturais de vitamina D presentes na dieta.....	18
Tabela 3 – Classificação anatômica das uveítes.....	23
Tabela 4 – Características epidemiológicas das uveítes segundo estudos realizados no Brasil e exterior.....	25
Tabela 5 – Graduação de células na câmara anterior.....	32
Tabela 6 – Graduação de <i>flare</i> na câmara anterior.....	32
Tabela 7 – Características clínicas e demográficas dos participantes divididos em grupos de uveíte ativa, uveíte inativa e controles populacionais.....	37
Tabela 8 – Apresentação dos níveis séricos de 25(OH)D dos participantes divididos em grupos de uveíte ativa, uveíte inativa e controles populacionais.....	38
Tabela 9 – Análise da razão de chance para associação entre deficiência de vitamina D e uveíte ativa.....	39
Tabela 10 – Padrões de exposição a vitamina D entre pacientes com uveíte ativa e inativa.....	41
Tabela 11 – Padrões de exposição a vitamina D entre pacientes com uveíte ativa e inativa, apresentando deficiência de 25(OH)D.....	45
Tabela 12 – Características clínicas em estudos que avaliaram a correlação entre vitamina D e uveíte não infecciosa.....	51

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Metabolismo da vitamina D.....	19
Figura 2 – Fatores de risco para baixos níveis séricos de vitamina D.....	20
Figura 3 – Representação dos valores de referência para 25(OH)D adotados por diferentes países e instituições.....	29
Figura 4 – Variação dos níveis séricos de 25(OH)D entre pacientes com uveíte ativa, uveíte inativa e controles populacionais.....	38
Figura 5 – Representação do número de recidivas entre os pacientes com uveíte nos últimos 12 meses	39
Figura 6 - Gráficos de barras mostrando as relações entre cor da pele, exposição ao sol, proteção ao sol e suplementação com o status de atividade da uveíte.....	43
Figura 7 - Gráficos de barras mostrando as relações entre cor da pele, exposição ao sol, proteção ao sol e suplementação com o status de atividade da uveíte, em pacientes com deficiência de vitamina D.....	47

LISTA DE SIGLAS

AIJ – artrite idiopática juvenil

AR – artrite reumatoide

DII – doença inflamatória intestinal

DMRI – degeneração macular relacionada a idade

E – esclerite

EM – esclerose múltipla

EUA – Estados Unidos da América

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

HLA – antígeno leucocitário humano

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL – interleucina

LES – lúpus eritematoso sistêmico

ml – mililitro

NEI – National Eye Institute

NK – assassina natural (*natural killer*)

ng/ml – nanograma por mililitro

nm – nanômetro

nmol/L – nanomol por litro

OR – razão de chances (*odds ratio*)

P – p valor

PTH – paratormônio

PK – Precipitado cerático

RVD – receptor de vitamina D

RD – retinopatia diabética

SPSS – Pacote estatístico para as ciências sociais (*Statistical Package for the Social Sciences*)

SBPC/ML – Sociedade Brasileira de patologia clínica/Medicina laboratorial

SBEM – Sociedade Brasileira de endocrinologia e metabologia

SUN – Nomenclatura padronizada de uveíte (*Standardization of Uveitis Nomenclature*)

TB – Tuberculose

Th1 – T helper 1

Th2 – T helper 2

UV – ultravioleta

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

VKH – Voght-Koyanagi-Harada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	
2.1	Vitamina D	17
2.2	Vitamina D e o sistema imune	20
2.3	Uveítes	22
2.4	Etiologia das uveítes	24
2.5	Vitamina D e doença ocular	26
2.6	Avaliação laboratoria dos níveis séricos de Vitamina D	28
3	OBJETIVO	30
4	MÉTODOS	31
4.1	População do estudo	31
4.1.1	Critério de inclusão	31
4.1.2	Critério de exclusão	31
4.2	Definição de atividade da doença	32
4.3	Dosagem do nível sérico de vitamina D	33
4.4	Exposição solar e suplementação de vitamina D	33
4.5	Seleção de controles	33
4.6	A cidade do Rio de Janeiro	34
4.7	Considerações éticas	34
4.8	Análise estatística	34
5	RESULTADOS	36
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	55

8	REFERÊNCIAS.....	56
9	ANEXOS	
9.1	Anexo A – Formulário para coleta de dados.....	64
9.2	Anexo B – Questionário sobre hábitos, exposição solar e fotoproteção.....	65

1 INTRODUÇÃO

As vitaminas são definidas como moléculas orgânicas essenciais para a manutenção do organismo e obtidas principalmente por meio da ingestão. A vitamina D pode ser obtida diariamente por meio da dieta, mas sua principal fonte é a própria capacidade do organismo em sintetizá-la.(1) A síntese da vitamina D ativa começa na pele através da exposição à luz solar ultravioleta (UV) e ocorre gradualmente nos rins, onde o composto é ativado.(2)

Além de seu papel tradicional na manutenção do equilíbrio de cálcio e fosfato, novas funções da vitamina D já foram propostas. Estudos sugerem que essa molécula é capaz de regular o ciclo celular e a progressão de doenças neoplásicas, neurológicas e cardiovasculares, além de estar envolvida com a secreção de insulina.(3) Mais recentemente, um novo papel proposto para a vitamina D é a regulação do sistema imunológico, atuando em diferentes células desse sistema, capaz de interferir no desenvolvimento e manutenção de doenças autoimunes.(4) Essas doenças são caracterizadas por uma resposta anormal do sistema imunológico, que ao não distinguir moléculas próprias de não próprias reage contra suas células, tecidos e órgãos.(5)

As diferentes formas de acometimento oftalmológico em indivíduos portadores de condições sistêmicas autoimunes são bem estabelecidas, e podem representar um critério diagnóstico da doença de base ou um indicador de descontrole do quadro sistêmico.(6) Como principal manifestação intraocular, as uveítes, se apresentam como inflamações que afetam primordialmente a camada média do olho, conhecida como úvea, mas que comumente alteram estruturas adjacentes evoluindo, muitas vezes, para perda irreversível da visão.(7)

Atualmente as uveítes autoimunes correspondem a uma das principais causas de cegueira em todo o mundo, principalmente em países desenvolvidos.(8) O fardo dessas doenças é agravado pelo caráter crônico com crises recorrentes, pelo comprometimento da qualidade de vida dos pacientes e pelo custo dos tratamentos disponíveis, podendo ser extremamente desafiadoras tanto para o portador da doença quanto para o médico oftalmologista.(9) Na tentativa de alterar esse processo, muitos pacientes procuram informações relacionadas às mudanças no estilo de vida e dieta que sejam capazes de minimizar a gravidade da doença.(10)

A integralidade no trato da saúde do indivíduo é uma realidade cada vez mais presente na medicina moderna baseada em evidências científicas, e com várias respostas positivas em diferentes especialidades.(11) Nesse sentido, a oftalmologia também responde por uma visão integrativa, ao tratar o paciente levando em consideração a relação que existe entre os diversos órgãos e sistemas com os olhos.(12)

Até recentemente, apenas o tabagismo fora identificado como importante fator de risco para as recorrências das uveítes.(13) Contudo, surgem novos estudos que correlacionam a deficiência de vitamina D com diversas formas de inflamação intraocular. Algumas das principais condições estudadas são artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil (AIJ), lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença de behçet e a síndrome de vogt koyanagi harada (VKH).(14–18)

O presente estudo teve como objetivos investigar a correlação existente entre níveis séricos de vitamina D e hábitos de exposição solar, com o diagnóstico de uveíte não infecciosa e a atividade da doença.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Vitamina D

A substância popularmente conhecida como vitamina D é, na realidade, um hormônio esteroide, cujas principais funções consistem na regulação da homeostase do cálcio e do fosfato e no controle da absorção e deposição óssea.(19) O termo vitamina D engloba tanto o metabólito ativo, conhecido como calcitriol [1,25(OH)₂D], assim como seus precursores, o ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecalciferol (vitamina D₃). (20)

A nomenclatura da vitamina D pode ser por vezes confusa e apresentar diversos sinônimos. Suas denominações estão representadas na tabela 1.

Tabela1 - Estruturas moleculares da vitamina D e suas nomenclaturas.

Nomenclatura Original	Outras Nomenclaturas
25(OH) vitamina D ₃	Colecalciferol Calcíol Calcidiol Calcifediol Vitamina D ₃
1,25(OH) ₂ vitamina D ₃	Calcitriol Diidroxivitamina D ₃
25(OH) vitamina D ₂	Ergocalciferol Calciferol Vitamina D ₂

Fonte: Adaptado de *Joint Commission on Biochemical Nomenclature (1981)*.

Segundo a literatura, cerca de um bilhão de pessoas em todo o mundo apresentam baixos níveis de vitamina D, sendo esta condição verdadeira para todas as faixas etárias.(21) Na América Latina, incluindo o Brasil, estudos demonstram alta prevalência na deficiência de vitamina D.(22)

A vitamina D pode ser obtida de duas fontes principais, por meio da dieta e da exposição aos raios UVB. A obtenção através da dieta e suplementos alimentares representa a forma menos eficaz e responsável por apenas 20% das necessidades corporais, mas que assume um papel de maior importância em idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados.(20)

Presente naturalmente em diversos alimentos, os quais em sua maioria não fazem parte do hábito alimentar da população brasileira, a vitamina D pode ser encontrada em alguns tipos de peixes, como o salmão, a cavala e a sardinha, além do óleo de fígado de bacalhau.(22) Nas gemas dos ovos a quantidade da substância pode variar, mas não ultrapassa 50 UI por unidade.(23) O consumo pode ser complementado através da ingestão de alimentos fortificados, porém ainda sem política de regulamentação no Brasil. A ingestão recomendada para adultos entre 19 e 50 anos, com o objetivo de manutenção da saúde óssea e função muscular, é de pelo menos 600 UI ao dia.(24) Algumas das principais fontes naturais de Vitamina D presentes na dieta e seu conteúdo são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Fontes naturais de vitamina D presentes na dieta.

Fontes Alimentares	Concentração de Vitamina D (UI)
Leite integral fortificado	115UI / 100ml
Leite desnatado fortificado	115UI / 100ml
Ovo inteiro	40UI / 50g
Clara de ovo	0
Fígado de boi	16UI / 100g
Manteiga	56UI / 100g
Óleo de fígado de bacalhau	1.360UI / 15ml
Atum enlatado	236UI / 100g
Sardinha enlatada	330UI / 100g
Salmão fresco selvagem	600-1.000UI / 100g
Salmão fresco de cativeiro	100-250UI / 100g
Tilápia	62UI / 100g
Truta	200UI / 100g
Shitake fresco	100UI / 100g
Shitake seco	1.600UI / 100g

UI = unidade internacional.

Fonte: Adaptado de *HOLICK (2011)*.

Reconhecidamente, a forma mais utilizada para se atingir os níveis necessários de Vitamina D, ocorre através da formação endógena nos tecidos cutâneos após exposição da pele ao sol e à radiação UVB (290–315 nm).(25)

Nesse contexto, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-deidrocolesterol, sofre uma clivagem fotoquímica originando a pré-vitamina D3. Esta, em até 48 horas, sofrerá um rearranjo molecular decorrente do processo de isomerização resultando na formação do colecalciferol. O colecalciferol é então transportado pela proteína de ligação da vitamina D ao fígado, onde sofrerá hidroxilação com a formação de

25(OH)D₃, ou calcidiol. Após esta etapa hepática, os rins são os responsáveis por realizar a conversão do calcidiol em 1,25(OH)₂D₃, também conhecido como calcitriol, forma biologicamente mais ativa da vitamina D. (Figura 1).(26,27)

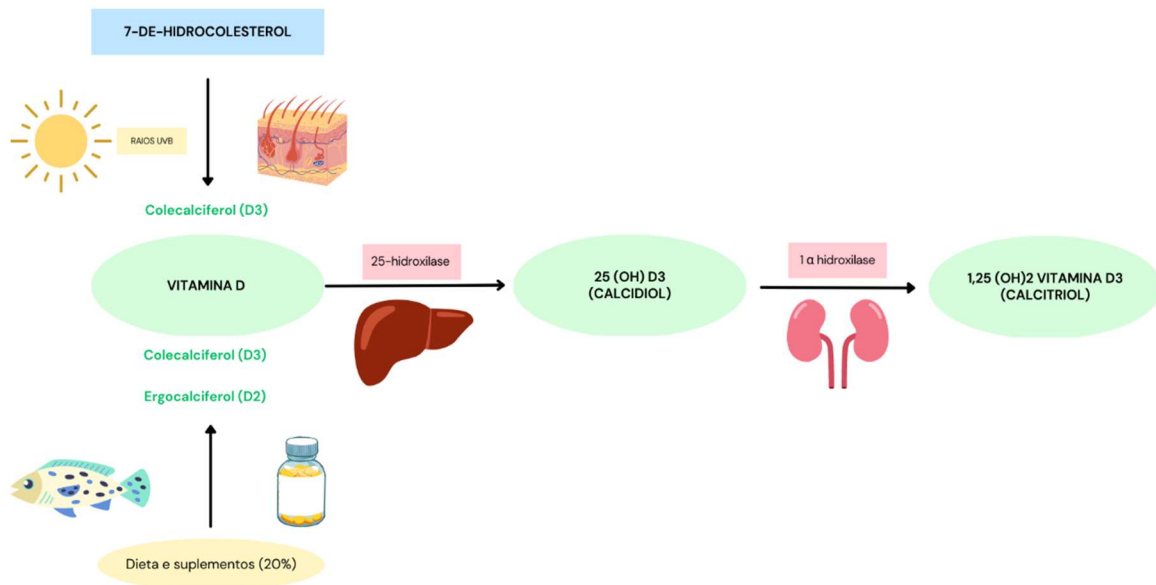


Figura 1 – Metabolismo da vitamina D.
Fonte: Adaptado de *HOLICK (2007)*.

Qualquer fator, ambiental ou intrínseco, que dificulte ou favoreça esse processo exerce influência sobre a formação de vitamina D₃ (Figura 2). Fatores ambientais alteram a quantidade de radiação UVB disponível, como exemplo temos as estações do ano, a latitude, hora do dia, presença de nuvens e quantidade de ozônio na atmosfera.(28) Moradores de grandes centros urbanos, onde os níveis de dióxido de nitrogênio e ozônio dificultam a passagem dos raios UVB, sintetizam por consequência menos vitamina D₃.(20)

Já os fatores intrínsecos ou pessoais correspondem a cor da pele, a idade, e os hábitos diários como uso de protetor solar. A pele mais escura apresenta proteção solar natural devido à maior concentração de melanina, e até 90% menos eficiência na síntese da vitamina D cutânea.(29) Ademais, as vestimentas e o uso de protetor solar podem servir como obstáculo, dificultando a passagem dos raios solares. Segundo Hosseinneshad e Holick et al. filtros solares com fator de proteção solar 30 reduzem em até 99% a capacidade da pele em produzir vitamina D. Além disso, doenças intestinais, renais e hepáticas, assim como medicamentos que afetem o

catabolismo da vitamina D podem ser responsáveis por alteração em seu nível sérico.(28)

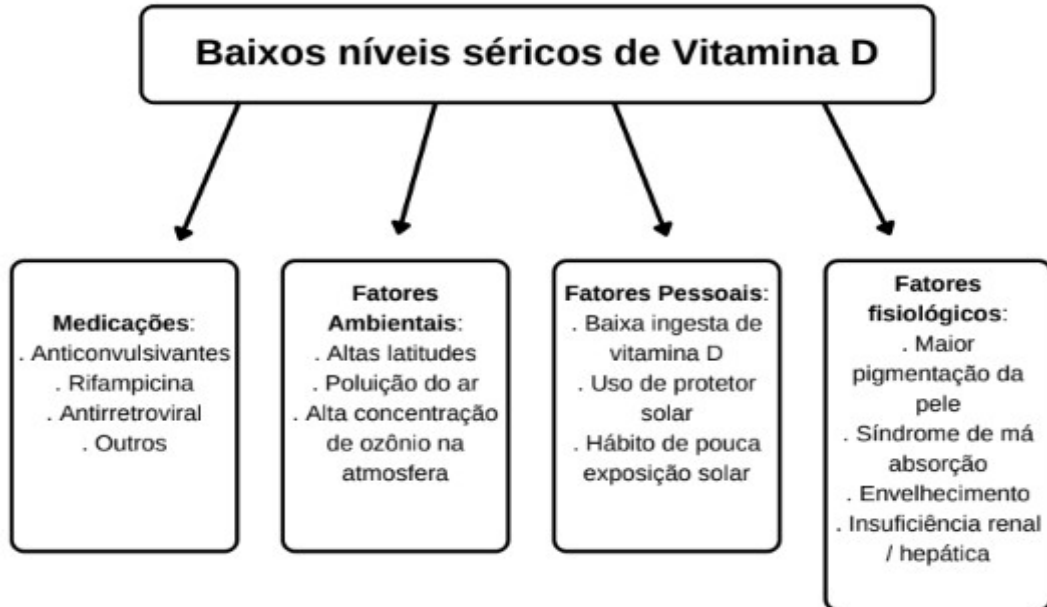


Figura 2 – Fatores de risco para baixos níveis séricos de vitamina D

Fonte: Adaptado de *HOLICK (2007)*.

2.2 Vitamina D e o sistema imune

O sistema imune está associado à replicação celular e produção de agrupados proteicos ativos. Nesse sentido, o estado nutricional de cada indivíduo, incluindo seus níveis de vitaminas e minerais, é parte determinante na qualidade da resposta imune que ele apresentará.(30)

As respostas imunes possuem duas fases, uma inicial ou inata que se desenvolve igualmente para diferentes patógenos, e outra tardia ou adquirida que é específica para cada agente agressor. Fazem parte da defesa inata as barreiras epiteliais, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monócitos, as células assassinas naturais (NK do inglês natural killers), e as células dendríticas. Já a defesa adquirida é constituída de linfócitos B, envolvidos na defesa contra micro-organismos extracelulares, e os linfócitos T na defesa contra micro-organismos intracelulares. A interação entre as duas defesas ocorre por meio das células dendríticas, capazes de realizar fagocitose e promover a ativação dos linfócitos T.(31,32)

A natureza esteroideal do calcitriol permite que ele atravesse as membranas celulares e se ligue ao receptor citoplasmático da vitamina D (RVD).(33) O RVD ativado é translocado para o núcleo, onde modula a expressão gênica. Verificou-se que o RVD é expresso por diversos tipos de células e tecidos, sugerindo que a função da vitamina D é maior do que apenas a regulação da homeostase mineral.(34) Reconhece-se, atualmente, a existência da hidroxilação extrarrenal da vitamina D, e células imunes, como linfócitos B, linfócitos T, macrófagos e células dendríticas, demonstraram conter RVD citoplasmático.(35)

As células inflamatórias e imunes não só expressam o RVD, responsável por modular sua diferenciação, ativação e proliferação, mas também possuem a capacidade de converter metabólitos inativos da vitamina D em calcitriol.(36,37) O calcitriol afeta a maturação e migração das células dendríticas e sua produção de citocinas e quimiocinas. O conjunto calcitriol-RVD inibe a maturação e diferenciação das células dendríticas, gerando uma redução na produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-12, IL-23) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), assim como um aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-8, IL-10), proporcionando tolerância imunológica.(35,38)

A indução de tolerância que o calcitriol é capaz de gerar nas células T ocorre tanto indiretamente, através da supressão da apresentação de antígenos e produção, quanto pela ação direta na proliferação e função das células T. O calcitriol atenua a produção de citocinas por células T helper-1 (Th1) e aumenta a produção de citocinas pelas células T helper-2 (Th2), gerando assim um desbalanceamento a favor da imunidade humoral. A vitamina D também parece influenciar células Th17, suprimindo a produção de IL-17 envolvida na patogênese de diversas condições autoimunes, como a uveíte. Outras ações creditadas à vitamina D incluem um ajuste regulatório dos linfócitos B e das células T reguladoras (Treg).(39–41)

Com tudo isso, o efeito da vitamina D no sistema imunológico representa um aumento da imunidade inata, associado a uma regulação da imunidade adquirida.(42) Estudos atuais têm relacionado a deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, incluindo diabetes melito insulino-dependente (DMID), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR) e esclerose múltipla (EM).(16,43–46)

Nesse contexto, as pesquisas relacionadas a EM são vastas e os resultados sugerem que baixos níveis de vitamina D conferem risco ao desenvolvimento de EM

e recaídas.(47) Embora mecanismos fisiopatológicos específicos ainda intriguem os pesquisadores, uma relação casual entre baixa vitamina D e EM foi sugerida por estudos epidemiológicos e in vitro. Os primeiros trabalhos de suplementação de vitamina D para pacientes com EM mostraram-se promissores, sugerindo uma ação neuroprotetora, levando a uma diminuição nas taxas de recaída. Estudos mais recentes revelaram efeitos benéficos na atividade da doença.(48–50)

Propõem-se que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes como também poderiam ser utilizados no seu tratamento.(51) Essas e outras doenças autoimunes, notoriamente, apresentam relação íntima com as inflamações intraoculares, conhecidas como uveíte.

2.3 Uveítes

Uveíte é definida como toda inflamação do trato uveal, composto pela íris, corpo ciliar e coroide, embora possa acometer secundariamente outras estruturas oculares como córnea, esclera, retina, vítreo e nervo óptico. Ela pode tanto representar uma entidade isolada quanto ser manifestação ocular de doenças sistêmicas, infecciosas, reumáticas e até mesmo de etiologia desconhecida. Essa identificação deve ser baseada na análise de achados oftalmológicos e em manifestações extraoculares existentes, assim como em uma anamnese criteriosa.(7,52)

Os principais sintomas oculares que acometem pacientes com uveíte são dor, fotofobia, hiperemia conjuntival e embaçamento visual.(53,54) Complicações que podem levar a cegueira como catarata, glaucoma e descolamento de retina podem estar associadas às uveítes, sendo a catarata a complicação mais comum. Essa correlação, usualmente, não é observada nos principais relatórios de saúde pública, gerando assim uma ideia subestimada de seu real potencial mórbido.(55,56)

As uveítes constituem a terceira principal causa de cegueira irreversível nos países desenvolvidos e uma das principais causas em todo o mundo.(8) A condição é responsável por 5 a 20% da cegueira legal nos Estados Unidos e Europa, e até 25% da cegueira nos países em desenvolvimento.(57,58) No Brasil, os casos de uveítes são responsáveis por 4% dos atendimentos em serviços de urgência oftalmológica e representam a segunda maior causa de diminuição da acuidade visual em clínicas oftalmológicas.(59)

A maioria dos pacientes com uveíte se encontram em idades nas quais suas vidas econômicas e sociais são mais ativas, aproximadamente 60% a 80% estão na faixa etária entre 20 e 50 anos, fazendo das uveítes uma das doenças oculares com maior impacto socioeconômico, uma vez que muitos pacientes são forçados a interromper seus estudos e carreiras.(10,60)

O custo socioeconômico gerado pelas uveítes é de difícil compreensão e multifatorial, correlacionado à causa e duração da afecção, associação com doenças sistêmicas, e a capacidade produtiva do paciente.(61) A privação visual, principalmente quando adquirida tardiamente, apresenta fundamental influência sobre a percepção do indivíduo quanto à finalidade de sua existência. Segundo Burmedi e colaboradores, o diagnóstico de depressão é comum a todo paciente que apresenta perda da visão.(62,63)

A classificação da uveíte, importante na elaboração de diagnósticos diferenciais, é baseada na localização do sítio primário de inflamação intraocular. Esta classificação anatômica, divide a patologia em quatro formas: uveíte anterior, uveíte intermediária, uveíte posterior, e panuveíte (Tabela 3). (64)

Tabela 3 – Classificação anatômica das uveítes. Modificado de *Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group (2005)*.

Classificação	Sítio Primário de Inflamação	Tipo
Uveíte Anterior	Câmara Anterior	Irite
		Iridociclite
		Ciclite anterior
Uveíte Intermediária	Vítreo	Pars planite
		Ciclite posterior
		Hialite
Uveíte Posterior	Retina / Coroide	Coroidite focal, multifocal ou difusa
		Coriorretinite
		Retinocoroidite
		Retinite
		Neurorretinite
Panuveíte	Câmara Anterior	
	Vítreo	
	Retina / Coroide	

As uveítes anteriores acometem primeiramente o segmento anterior do olho, e incluem irite, ciclite anterior, iridociclite e ceratouveíte. A uveíte anterior pode se apresentar muitas vezes de forma branda, com apenas uma leve inflamação do segmento, até formas mais agressivas apresentando reação inflamatória intensa, a depender da etiologia. Esta raramente consiste em um único episódio. Em sua maioria derivam de causas não infecciosas, onde as doenças associadas mais comumente são as espondiloartropatias soronegativas e a AIJ.(65,66)

As uveítes intermediárias se caracterizam por afetarem primariamente o corpo ciliar, vítreo e a retina periférica. Esta forma de uveíte, geralmente apresenta curso crônico, tendo crianças e adultos jovens como principais afetados. Sua etiologia pode apresentar associação com doenças sistêmicas, ainda assim, como ocorre nas uveítes anteriores, muitas vezes acabam sendo categorizadas como idiopáticas.(67,68)

As uveítes posteriores são as que acometem a retina e coroide. A inflamação pode ser focal ou multifocal. A etiologia infecciosa é a predominante com diferentes tipos de apresentação. Clinicamente o acometimento visual costuma ser causado por envolvimento macular. Esta categoria de uveíte pode ser subdividida, ainda baseado no sítio primário de inflamação, em retinite, coroidite, retinocoroidite, coriorretinite e neurorretinite.(69,70)

As uveítes difusas ou panuveítes são aquelas que acometem o trato uveal em sua totalidade, sem local predominante de inflamação, sendo geralmente responsáveis por importante baixa visual.(68)

Em 2005, o *Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working Group* realizou uma revisão desta classificação, reiterando a importância da localização do início da inflamação, e não das estruturas acometidas ao longo de complicações, no esforço de se conseguir uma maior padronização da terminologia utilizada.(64)

2.4 Etiologia das uveítes

De modo geral, as uveítes podem ser caracterizadas etiologicamente como endógenas, quando causadas por agentes provenientes de outro local que não o próprio olho ou mesmo de uma reação imune ocular, ou exógenas, se secundárias

a traumas e procedimentos cirúrgicos. As uveítes endógenas ainda podem ser subdivididas em infecciosas ou não infecciosas. São chamadas síndromes mascaradas quando uma condição clínica isolada, geralmente neoplásica, simula uma uveíte.(71,72)

No Brasil, as causas infecciosas, especialmente a Toxoplasmose, são responsáveis pela maior parte dos casos e devem sempre ser consideradas primeiramente.(73) Já as causas não infecciosas representam até 90% das uveítes em países desenvolvidos.(74) A tabela 4 compara a prevalência de uveítes não infecciosas em estudos epidemiológicos realizados em diferentes países, incluindo o Brasil.(58,75–78)

Tabela 4 – Características epidemiológicas das uveítes segundo estudos realizados no Brasil e exterior.

Estudos	Ano	País	Sexo feminino	Idade	Pacientes	Uveíte não
			(%)	(média)	(n)	infecciosa (%)
Suhler	2008	EUA	48	44	126	82
Hart	2019	Australia	49	46	1236	86
Hermann	2021	Portugal	51	48	545	71
Fernandez	2016	SP, Brasil	56	40	359	45
Grajewski	2015	Alemanha	50	45	474	68
Moraes	2019	RJ, Brasil	48	42	408	43

As uveítes não infecciosas podem ser restritas aos olhos ou estar relacionadas às doenças sistêmicas e autoimunes, como AIJ, espondilite anquilosante, doença de Behçet, sarcoidose e síndrome de VKH. Essas podem apresentar a uveíte como primeira e única forma de manifestação ocular.(79)

Estudos epidemiológicos mostram que muitas dessas uveítes apresentam predileção étnica. Como exemplo, a síndrome de VKH é mais comumente observada em indivíduos asiáticos, nativos americanos e hispânicos. De outro modo, a doença de Behçet costuma ser mais diagnosticada em grupos do Oriente Médio, Ásia e no Brasil. Muitos outros fatores parecem influenciar no desenvolvimento das uveítes incluindo idade, sexo, raça, fatores sistêmicos e ambientais, e genética.(5,68,80)

Dentre as causas conhecidas de uveíte autoimune em países desenvolvidas, a associada ao HLA-B27 é a mais comum. A prevalência de HLA-B27 varia

amplamente, com cerca de 6,1% nos Estados Unidos, 15,9% relatados na Noruega e menos de 1% no Japão.(81) Estima-se que 30-80% dos pacientes com espondiloartropatias soronegativas como espondilite anquilosante, artrite reativa e artrite psoriásica são HLA-B27 positivo. Em grandes centros, pacientes que apresentam uveíte anterior aguda recorrente costumam ser testados para tipagem de HLA, a fim de rastrear o risco de espondiloartropatias soronegativas.(82)

Muitas uveítes possuem caráter crônico com constantes recidivas e alto potencial para dano tecidual, e quando não tratadas precocemente durante as crises, podem levar a perda visual permanente. Concomitante, esses pacientes enfrentam condutas terapêuticas prolongadas com o uso de corticosteroides e agentes imunossupressores, e seus efeitos colaterais.(83) À exemplo, a doença de Behçet é uma vasculite oclusiva sistêmica crônica de causa desconhecida, associada ao HLA-B51, cursando com uveíte em até 70% dos pacientes com comprometimento sistêmico, pode ser o primeiro sintoma da doença.(84) Já a síndrome de VKH é uma condição rara, de causa também desconhecida, que envolve o olho, a meninge e o encéfalo. Quando aguda, deve ser tratada agressivamente com pulsoterapia de corticosteroide.(85)

2.5 Vitamina D e doença ocular

Diferentes patologias oftalmológicas como degeneração macular relacionada a idade (DMRI), retinopatia diabética (RD) e glaucoma foram alvo de pesquisas relacionadas a influência da vitamina D. Apesar do mecanismo exato permanecer incerto, evidências de estudos clínicos sugerem um efeito protetor contra essas doenças, além da melhora sintomática com a suplementação vitamínica.(79)

Por seu caráter crônico e progressivo, a DMRI é uma das principais causas de cegueira entre os idosos. Processos de oxidação, inflamação e a angiogênese contribuem para a patogênese da doença, resultando na disfunção do epitélio pigmentar da retina, membrana de Bruch e coriocapilar.(86) Os resultados de estudos em linhagens celulares e modelos animais, mostraram que a vitamina D pode proteger a integridade celular e reduzir o estresse oxidativo.(87) Em um estudo transversal na população espanhola Bénédicte M. J. e colaboradores perceberam níveis de 25(OH)D

inferiores em pacientes com DMRI de diferentes estágios quando comparados à controles saudáveis. Achados similares são vistos em diferentes populações.(88)

Estudos observacionais documentaram a relação entre os níveis de vitamina D e a prevalência ou gravidade da RD, identificando uma associação inversa com ambos os tipos da Diabetes Melitus.(89) Em um estudo duplo cego com uso de placebo, conduzido em múltiplos centros da Oceania e Europa, a diminuição nos níveis séricos de 25(OH)D estava associada ao risco aumentado de eventos macro e microvasculares em pacientes diabéticos.(90) Potenciais efeitos da vitamina D na retinopatia diabética podem incluir diminuição da resistência insulínica, regulação do sistema imune, efeitos anti-inflamatórios e anti-angiogênicos.(91)

As uveítes, por sua vez, correspondem a um grupo heterogêneo de doenças, e na última década esforços foram direcionados na tentativa de identificar possíveis fatores de risco externos relacionados ao seu desenvolvimento e progressão.(79) Como exemplo, atualmente, é consenso que o tabagismo aumenta o risco ao desenvolvimento de inflamação ocular.(13) Ademais, Roesel M et al. em estudo transversal com 350 pacientes com uveíte não infecciosa revelou que o tabagismo não apenas está relacionado à uveíte ativa, mas também foi associado a uma idade mais jovem da atividade da doença, com o uso mais frequente de corticosteroide tópico e maior chance no desenvolvimento de complicações como edema macular e catarata.(92) Outro potencial fator no curso das uveítes não infecciosas é o stress psicológico. Segundo Morey JN et al. quando crônico o stress psicológico está relacionado a uma resposta imune alterada. Em um estudo austríaco, pacientes com uveíte associada ao HLA-B27 relataram sofrimento psicológico como potencial desencadeador de novas crises. No entanto, para o próprio autor, apesar de parecer desempenhar um papel importante, a relação causal não pode ser estabelecida.(93)

Embora avanços tenham ocorrido no tratamento das uveítes através da utilização de drogas poupadoras de corticoide e imunomoduladores eficazes, o interesse na abordagem nutracêutica, particularmente na vitamina D, como forma de promover a resposta imune e reduzir a resposta inflamatória é crescente.(94) As propriedades imunorreguladoras dos agonistas do RVD estimularam especialistas a pesquisar o papel do calcitriol na uveíte autoimune. Em um modelo experimental, Tang e colaboradores demonstraram que a administração oral de calcitriol preveniu a inflamação intraocular ao reduzir a resposta imune associada. Propondo assim, que

os agonistas de RVD poderiam ser potencialmente usados como agentes terapêuticos na uveíte.(95)

A possibilidade de que baixos níveis séricos de vitamina D poderiam, em teoria, desempenhar um papel central no desenvolvimento da uveíte foi sugerida em dois grandes estudos retrospectivos.(96,97) Llop e colaboradores examinaram prontuários médicos de 765 pacientes atendidos ao longo de onze anos, e observaram a correlação estatisticamente significativa entre as inflamações intraoculares e os baixos níveis séricos de 25(OH)D nesses pacientes. Para Sobrin e colaboradores, em um universo com mais de três mil indivíduos estudados, entre casos e controles, aqueles que apresentavam nível sérico de vitamina D suficiente tinham 21% menos chance de desenvolver uveíte quando comparados aos indivíduos com hipovitaminose D. Esses resultados estimularam pesquisadores nos últimos anos a investigarem o papel do metabólito nas diferentes formas de uveíte autoimune.

2.6 Avaliação laboratorial dos níveis séricos de vitamina D

Embora a forma ativa da vitamina D seja o calcitriol [1,25(OH)₂D], este não deve ser utilizado para análise da concentração sérica, uma vez que sua meia-vida pode chegar a apenas 4 horas e sua concentração é até mil vezes menor do que a de calcidiol [25(OH)D]. Além disso, no caso de deficiência de vitamina D, existe um aumento compensatório na secreção do paratormônio (PTH), o que estimula o rim a produzir mais calcitriol. Desse modo, quando ocorre deficiência de vitamina D e queda dos níveis de calcidiol, as concentrações de calcitriol se mantêm dentro dos níveis normais, podendo até mesmo estarem mais elevadas. A medição do calcitriol é útil apenas em algumas situações específicas, como insuficiência renal, osteomalácia oncogênica, formas hereditárias de raquitismo e doenças granulomatosas, como sarcoidose e alguns tipos de linfoma.(98)

Para quantificar se existem níveis adequados de vitamina D, deve ser dosada a concentração de calcidiol [25(OH)D], que representa sua forma circulante em maior quantidade e meia-vida relativamente longa, até três semanas, refletindo a combinação de ingestão alimentar e produção cutânea de vitamina D.(99)

Não existe consenso global sobre a concentração sérica ideal de vitamina D (Figura 3). O Instituto de Medicina norte americano define como deficiência de

vitamina D níveis de 25(OH)D menores que 20ng/mL independentemente da população estudada.(100) Entretanto, outros órgãos, como a Sociedade de endocrinologia americana, argumentam sobre a necessidade de se levar em consideração fatores de risco em uma análise mais individualizada, recomendando muitas vezes valores acima dos 30 ng/mL.(101) Em 2020 a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) em conjunto com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) anunciaram atualizações nos valores de referência. Atualmente são aceitos valores a partir de 20 ng/ml (50nmol/L) para a população até 65 anos e saudável. Para grupos de risco, o valor sugerido permanece acima de 30 ng/ml (75nmol/L). Níveis séricos acima de 100ng/ml (250nmol/L) devem ser evitados, sob risco de toxicidade e hipercalcemia.(102)

Sendo assim, pacientes que apresentam níveis de 25(OH)D entre 20 e 30 ng/ml, em geral, não necessitam suplementação, apesar de alguns grupos como idosos, gestantes e pacientes com comorbidade merecerem consideração especial. A dose habitual para correção da deficiência de vitamina D é de 50.000 UI/semana. Para manutenção, a dose varia de 400 a 2.000 UI / dia, dependendo da idade e condição clínica do paciente.(103)

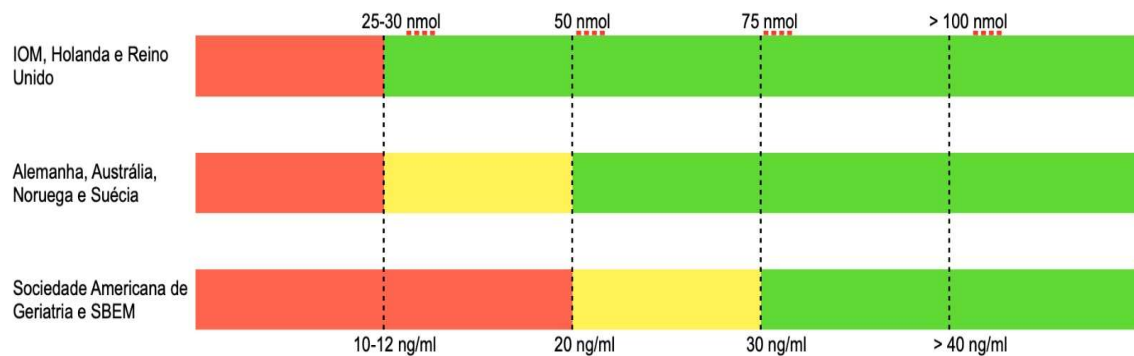


Figura 3 - Representação dos valores de referência para 25(OH)D adotados por diferentes países e instituições. A coloração vermelha indica uma deficiência, amarela indica suficiência para população saudável até 65 anos, verde indica suficiência para população geral.

Fonte: Adaptado de *Scientific Advisory Committee on Nutrition*, (2016).

O valor de 25(OH)D necessário para garantir o bom funcionamento do sistema imunológico ainda não está definido. Acredita-se que este valor seja diferente daquele necessário para prevenir a deficiência de vitamina D ou manter a homeostase do cálcio.(104)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a correlação existente entre níveis séricos de vitamina D e hábitos de exposição solar, com o diagnóstico de uveíte não infecciosa e a atividade da doença.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar se há associação entre as concentrações séricas de vitamina D com a atividade da doença inflamatória intraocular.
- Determinar o risco de atividade da doença inflamatória intraocular em pacientes com deficiência de vitamina D
- Avaliar hábitos de exposição solar e sua relação com atividade da uveíte.
- Avaliar suplementação de vitamina D e sua relação com atividade da uveíte.

4 MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional caso-controle no período de maio de 2022 a março de 2023, no ambulatório de oftalmologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF - UFRJ).

4.1 População do estudo

Foram selecionados cinquenta e um pacientes com o diagnóstico de uveíte não infecciosa ativa ou inativa, de forma consecutiva, conforme comparecimento nas consultas ambulatoriais.

Todos os pacientes foram submetidos à investigação oftalmológica de rotina no ambulatório de oftalmologia do HUCFF-UFRJ, assim como realização de exames complementares de imagem ou laboratoriais quando necessários para o diagnóstico. A avaliação oftalmológica constituiu-se de refração e acuidade visual com melhor correção óptica, biomicroscopia, tonometria de aplanção de Goldman e fundoscopia.

A coleta dos dados foi realizada através de uma ficha protocolar (Anexo A), preenchida para cada paciente com as seguintes informações: idade, sexo, história clínica e doença sistêmica associada, diagnóstico prévio de uveíte, número de recidivas nos últimos 12 meses, especificação se uveíte ativa ou inativa no momento da avaliação, diagnóstico anatômico da uveíte, diagnóstico etiológico da uveíte.

Os pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para o estudo:

4.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes que realizam acompanhamento no ambulatório de oftalmologia do HUCFF/UFRJ;
- Pacientes com diagnóstico de uveíte não infecciosa ativa ou inativa.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com suspeita ou confirmação de uveíte infecciosa, uveíte traumática, uveíte induzida por medicamentos e síndrome mascarada.
- Pacientes menores de 18 anos;

- Condições que afetam diretamente a concentração sérica de vitamina D (disfunção das paratireoides, sarcoidose, falência renal, gastroplastia prévia, uso de medicações que interfiram com vitamina D);
- Condições médicas ou psicológicas que impeçam o paciente de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2 Definição de atividade da doença

Para classificação das uveíte e avaliação da atividade da doença foram utilizados os critérios descritos na literatura através do *Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group*.⁽⁶⁴⁾ A quantificação da reação inflamatória na câmara anterior foi baseada na presença de células observadas por campo (pincel luminoso 1 mm x 1 mm) ao exame de biomicroscopia: zero (ausência de células); 0,5+ (1 a 5 células); 1+ (6 a 15); 2+ (16 a 25 células); 3+ (26 a 50 células); 4+ (mais que 50 células). A presença de flare foi graduada em zero (ausência), 1+ (discreto), 2+ (moderado), 3+ (importante), 4+ (intenso).⁽⁶⁴⁾ Os esquemas de graduação estão apresentados nas tabelas 5 e 6. A escala de Haze vítreo para registrar a atividade inflamatória vítrea na uveíte intermediária e posterior foi utilizada seguindo a graduação zero (ausência), 0,5+ (traço), 1 (mínimo), 2 (leve), 3 (moderado), 4 (avançado), 5 (severo).^(54,64)

Tabela 5 – Graduação de células na câmara anterior.

Graduação	Número de células
0 (inativo)	<1
0.5+/4+	1-5
1+/4+	6-15
2+/4+	16-25
3+/4+	26-50
4+/4+	>50

Fonte: *The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, 2005.*

Tabela 6 – Graduação de flare na câmara anterior.

Graduação	Descrição
0	Ausência
1+/4+	Discreto
2+/4+	Moderado
3+/4+	Importante
4+/4+	Intenso

Fonte: *The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, 2005.*

4.3 Dosagem do nível sérico de vitamina D

Todos os participantes forneceram uma única amostra de sangue venoso de 10 mL para avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D. Os exames foram realizados exclusivamente no serviço de laboratório da própria instituição por Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência. O método de análise apresenta boa exatidão e precisão, e é altamente sensível, capaz de detectar <1 nmol / 1 de 25(OH)D₃ e 2 nmol / 1 de 25(OH)D₂.(2)

Os níveis séricos de 25(OH)D foram categorizados da seguinte forma:

- Deficiência: inferior a 20,0 ng/mL
- Valores adequados para população geral: de 20,0 a 60,0 ng/mL
- Valores ideais para população em risco: de 30,0 a 60,0 ng/mL
- Risco de intoxicação: superior a 100,0 ng/mL

Entende-se por população em risco idosos acima de 65 anos, gestantes, indivíduos com fraturas e quedas frequentes, pós cirurgia bariátrica, em uso de fármacos que interferem no metabolismo da vitamina D, doenças osteo metabólicas, sarcopenia, diabetes mellitus tipo 1, doença renal crônica, insuficiência hepática, anorexia nervosa e câncer. Estes valores foram baseados nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).(102)

4.4 Exposição solar e suplementação de vitamina D

A avaliação da exposição solar e da suplementação de vitamina D foi realizada através de um questionário (Anexo B), tendo em vista a importância da relação entre nível sérico de vitamina D e os hábitos diários. Os participantes foram solicitados a responder questões de múltipla escolha referente ao próprio comportamento no último mês, com o objetivo de apresentar padrões de exposição a vitamina D. As questões foram baseadas em um questionário validado por um estudo australiano com mil pacientes, que definiu a relação entre a exposição solar e a concentração sérica de 25(OH)D.(105)

4.5 Seleção de controles

Foram convidados a participar do estudo 51 indivíduos, entre familiares e acompanhantes de pacientes atendidos na instituição, sem nenhum histórico de inflamação ocular, apresentando exame oftalmológico normal ou que indicassem

apenas erros refrativos e/ou catarata. O grupo controle foi formulado a se equiparar em sexo e idade ao grupo de pacientes, e fornecer um contexto populacional local para comparação dos níveis de vitamina D entre indivíduos com e sem uveíte. Foram avaliados os aspectos: idade, sexo, história patológica pregressa, comorbidades e medicações em uso, doença ocular prévia e avaliação oftalmológica completa.

Todos os indivíduos do grupo controle foram submetidos a dosagem sérica de vitamina D.

4.6 A cidade do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro é a capital do estado homônimo, situado no sudeste do país. Sendo a segunda maior metrópole do Brasil, com população estimada pelo IBGE no ano de 2021 em mais de seis milhões de habitantes. A cidade se desenvolveu sobre planícies aluviais e montanhas, apresentando um litoral com quase 200 quilômetros de extensão. O clima é predominantemente tropical semiúmido, com temperatura média de 24 C e cerca de 2915 horas de luz solar ao ano.

4.7 Considerações éticas

O estudo foi submetido à apreciação do comitê de ética em pesquisa do HUCFF – UFRJ, com o título “Estudo sobre a associação dos níveis de vitamina D em pacientes com uveíte não infecciosa ativa e não ativa”, e sob o número do CAAE 57114721.0.0000.5257. Os pesquisadores atenderam todas as normativas e resoluções solicitadas, assim como o comprometimento em preservar o sigilo e anonimato de todos os dados coletados. Todos os participantes receberam o termo de consentimento livre e esclarecido, com informações em linguagem de fácil entendimento sobre os objetivos da pesquisa, além de esclarecer que o mesmo é voluntário, podendo optar por se desligar do estudo a qualquer momento sem prejuízo ao indivíduo ou ao acompanhamento realizado no hospital.

4.8 Análise estatística

Os resultados colhidos e catalogados serão submetidos ao tratamento estatístico descritivo por meio de percentuais, sendo todos os dados discriminados através de tabelas e gráficos.

As variáveis categóricas foram apresentadas por número e frequência (%) e as variáveis numéricas por mediana e intervalo inter-quartil de 25 e 75%. As

comparações de valores de idade e dosagem de vitamina D entre os grupos foi realizada por teste de Mann-Whitney quando comparado dois grupos ou Kruskal-Wallis quando comparado três grupos. Para a comparação dos níveis de vitamina D pareados por sexo e idade entre os grupos controle e casos foi realizado o teste de Wilcoxon. E para as comparações de distribuição de frequência entre os diferentes grupos foi realizado o teste de Qui-quadrado. Para calcular a razão de chance (OR) foi realizado o teste de regressão logística. As análises foram realizadas considerando o intervalo de confiança de 95% utilizando o software estatístico SPSS (IBM SPSS Statistics, versão 21, Chicago, Illinois, EUA). Para a elaboração dos gráficos foi utilizado o software estatístico GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., versão 9.5, San Diego, California, EUA).

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo um total de 102 pacientes (51 casos e 51 controles). O estudo excluiu dos resultados oito participantes que não realizaram a dosagem de vitamina D e ou não responderam ao questionário proposto.

A tabela 7 retrata características demográficas e clínicas da população do estudo dividida em 3 grupos. São apresentados 22 pacientes com uveíte ativa, 29 pacientes com uveíte inativa e 51 indivíduos saudáveis. A mediana de idade dos pacientes com uveíte ativa foi de 51 anos (37 – 55 anos), dos pacientes com uveíte inativa foi de 49 anos (38 – 59 anos) e dos controles foi de 50 anos (34 – 58 anos). Houve um predomínio de mulheres, tanto para pacientes quanto controles.

Referente à classificação anatômica, entre os pacientes com uveíte ativa observou-se maior frequência das uveítes anteriores, com o total de 11 (50%) casos, as panuveítes foram diagnosticadas em 5 (22,7%) casos, seguidos das uveítes intermediárias com 4 (18,2%) casos e uveítes posteriores com 2 (9,1%) casos. Para os pacientes com uveíte inativa, houve um predomínio das uveítes anteriores, com o total de 11 (37,9%) casos, as panuveítes foram diagnosticadas em 9 (31%) casos, seguidos das uveítes intermediárias com 6 (20,7%) casos e uveítes posteriores com 3 (10,3%) casos.

Dentre os diagnósticos etiológicos nos pacientes com uveíte ativa, o mais frequente foi síndrome de VKH, com 5 (22,7%) casos, seguida de doença de Behçet e espondilite anquilosante, com 3 (13,6%) casos cada, LES e doença inflamatória intestinal, com 1 (4,5%) caso cada. Neste grupo, um total de 9 (40,9%) casos foram classificados como idiopáticos.

No grupo dos pacientes com uveíte inativa, a etiologia diagnóstica com mais frequência foi a síndrome de VKH, com 9 (31%) casos, seguida da doença de Behçet, com 5 (17,2%) casos, espondilite anquilosante com 3 (10,3%) casos, doença inflamatória intestinal, LES e esclerose múltipla (EM), com 1 (3,4%) caso cada. Neste grupo, outros 7 (24,1%) casos foram considerados idiopáticos.

A suplementação de vitamina D foi relatada em apenas 1 paciente com uveíte ativa (4,5%) e 11 pacientes com uveíte inativa (37,9%).

Tabela 7 – Características clínicas e demográficas dos participantes divididos em grupos de uveíte ativa, uveíte inativa e controles populacionais

Variáveis	Uveíte ativa	Uveíte inativa	Controles	Valor de p (Uveíte ativa vs. inativa)
Número de pacientes	22	29	51	
Idade (anos), mediana (IIQ)	51 (37-55)	49 (38-59)	50(34-58)	0,802
Homens, n (%)	6 (27,3)	12 (41,4)	18 (35,3)	0,380
Classificação anatômica, n (%)				0,823
Anterior	11 (50)	11 (37,9)		
Intermediária	4 (18,2)	6 (20,7)		
Posterior	2 (9,1)	3 (10,3)		
Panuveíte	5 (22,7)	9 (31)		
Diagnóstico Etiológico, n (%)				0,779
Doença de Behçet	3 (13,6)	5 (17,2)		
DII	1 (4,5)	1 (3,4)		
Espondilite anquilosante	3 (13,6)	3 (10,3)		
HLA B27 +	0	2 (6,9)		
Idiopática	9 (40,9)	7 (24,1)		
LES	1 (4,5)	1 (3,4)		
EM	0	1 (3,4)		
Síndrome de VKH	5 (22,7)	9 (31)		
Suplementação de vitamina D, n (%)	1 (4,5)	11 (37,9)		0,005

IIQ = intervalo interquartil; DII = doença inflamatória intestinal; HLA = antígeno leucocitário humano
LES = lúpus eritematoso sistêmico; EM = esclerose múltipla; VKH = Vogt-Koyanagi-Harada.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a dosagem sérica de 25(OH)D. A tabela 8 apresenta os valores séricos em medianas dos respectivos grupos, assim como o número de pacientes com deficiência de vitamina D (<20 ng/mL). Entre aqueles com uveíte ativa o valor da mediana foi de 17,8 ng/mL (15 – 21 ng/mL), significativamente maior foram os valores entre os pacientes com uveíte inativa com 31,7 ng/mL (25 – 39 ng/mL) e os controles saudáveis com 27 ng/mL (23 – 31 ng/mL). Os grupos uveíte inativa e controles apresentaram níveis séricos de vitamina D superiores quando comparados ao grupo uveíte ativa ($p < 0,001$). Em relação à deficiência de vitamina D, observou-se maior frequência nos pacientes com uveíte ativa com 15 (68,2%) casos, seguidos dos pacientes com uveíte inativa com 5 (17,2%) casos, e finalmente o grupo controle com 6 (11,8%) casos. O grupo uveíte ativa apresentou maior frequência de pacientes com deficiência de vitamina D ($p < 0,001$), comparado aos pacientes com uveíte inativa e controles.

Tabela 8 – Apresentação dos níveis séricos de 25(OH)D dos participantes divididos em grupos de uveíte ativa, uveíte inativa e controles populacionais

Vitamina 25(OH)D	Uveíte ativa	Uveíte inativa	Controles	Valor de p (Uveíte ativa vs. Uveíte inativa)
Dosagem (ng/mL), mediana (IIQ)	17,8 (15-21)	31,7 (25-39)	27 (23-31)	<0,001
Deficiência (<20 ng/mL), n (%)	15 (68,2)	5 (17,2)	6 (11,8)	<0,001

IIQ = intervalo inter-quartil

A variação dos níveis séricos de 25(OH)D entre os grupos é também representada na Figura 4 através do gráfico Box Plot, onde a linha central indica o valor de mediana, as linhas inferior e superior da caixa indicam os intervalos inter-quartis, e as linhas extremas correspondem aos valores mínimos e máximos ($p < 0,001$).

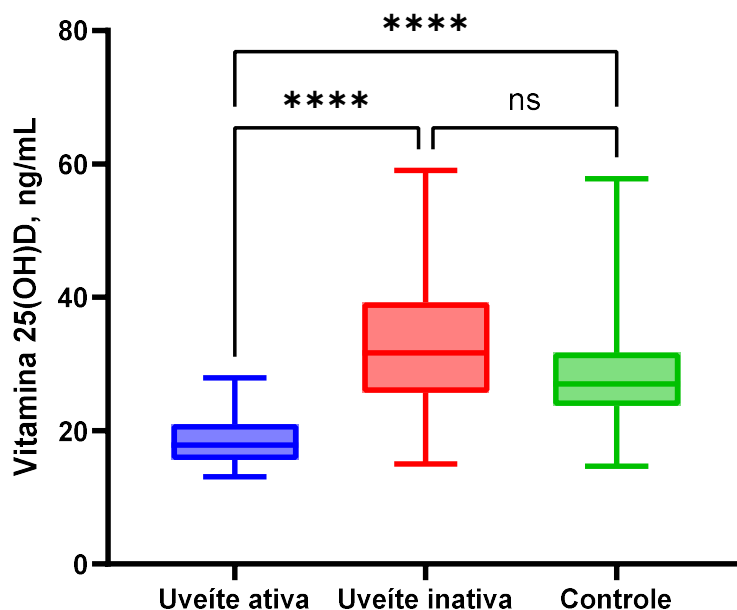


Figura 4 – Variação dos níveis séricos de 25(OH)D entre os grupos uveíte ativa, uveíte inativa e controle.

Através de regressão logística foi calculado a razão de chances (OR do inglês odds ratio) de pacientes com o diagnóstico de uveíte apresentarem atividade da doença conforme sua dosagem sérica de vitamina D. A tabela 3 mostra que pacientes que possuem níveis séricos de 25(OH)D maior que 20 ng/mL apresentam menor chance de manifestar uveíte ativa quando comparados àqueles com níveis deficientes ou menor que 20 ng/mL (OR=0,09; IC95%=0,02;0,36). De forma complementar, em

nossa amostra a deficiência de vitamina D confere ao paciente com uveíte dez vezes mais chance de apresentar atividade da doença.

Tabela 9 - Análise da razão de chance para associação entre deficiência de vitamina D e uveíte ativa.

Ocorrência de uveíte ativa	OR	IC 95%	p
Vitamina D			
>20 ng/mL	0,09	0,02; 0,36	0,001
<20 ng/mL	10,28	2,75; 38,37	0,001

O número de episódios prévios de uveíte para cada paciente, no período de até um ano antes da inclusão no estudo, foi documentado de acordo com relatos pessoais ou registros no prontuário médico. Dos 51 pacientes com diagnóstico de uveíte, 28 (55%) apresentavam um único episódio de inflamação intraocular, 15 (29%) pacientes relatavam até dois episódios prévios, enquanto 8 (16%) já possuíam três ou mais crises no último ano (Figura 5). Entre os indivíduos com deficiência de vitamina D (n=20) 70% relataram já terem apresentado mais de um episódio de atividade inflamatória nos últimos 12 meses.

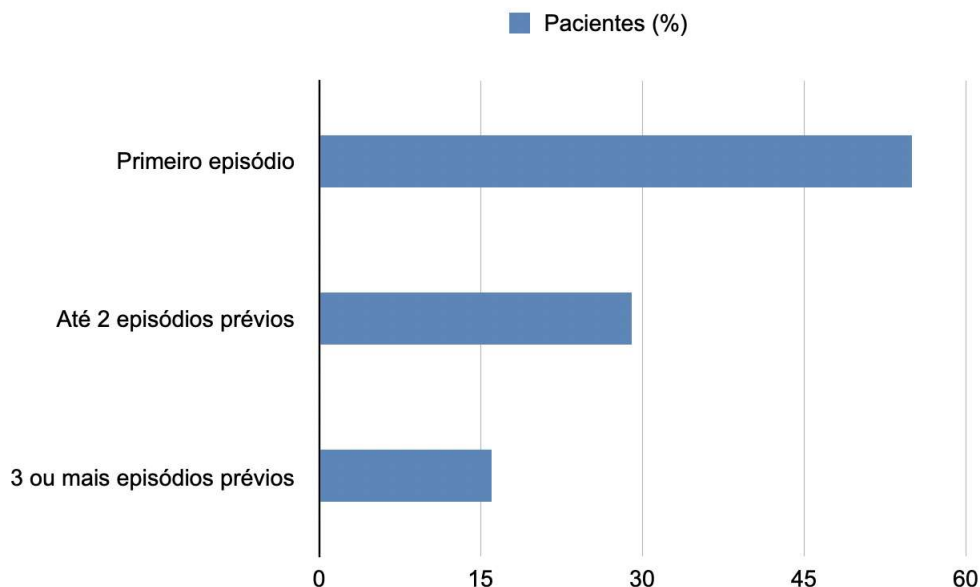


Figura 5 - Representação do número de recidivas entre os pacientes com uveíte nos últimos 12 meses.

As respostas obtidas através dos questionários aplicados a todos os pacientes com uveíte estão discriminadas na tabela 10 e representadas graficamente na figura 6, onde observamos as características de cor da pele autodeclarada, exposição ao

sol em dias de semana e em finais de semana, proteção ao sol e suplementação de vitamina D.

Em relação à cor da pele de pacientes com uveíte ativa, observou-se maior frequência da cor branca, com 9 (40,9%) casos, seguida de morena escura, com 7 (31,8%) casos, morena clara, com 4 (18,2%) casos e negra, com 2 (9,1%) casos. Nos pacientes com uveíte inativa, observou-se maior frequência da cor branca, com 11 (37,9%) casos, seguida de morena clara, com 8 (27,6%) casos, morena escura, com 6 (20,7%) casos e negra, com 4 (13,8%) casos. A cor da pele foi semelhante entre os grupos.

Quanto à exposição ao sol os pacientes foram solicitados a responderem a frequência referente a dias de semana e finais de semana. Para dias de semana, entre os pacientes com uveíte ativa, 14 (63,6%) relataram um tempo de exposição de 30 minutos a 2 horas, 6 (27,3%) menos de 30 minutos, e 2 (9,1%) de 2 a 6 horas. Por outro lado, naqueles com uveíte inativa, observou-se maior frequência na exposição de 2 a 6 horas com 19 (65,5%) casos, seguida da exposição de 30 minutos a 2 horas com 9 (31%) casos, e mais de 6 horas com apenas 1 (3,4%) caso.

A exposição ao sol em finais de semana apresentou padrões semelhantes. No grupo de pacientes com uveíte ativa, observou-se maior frequência na exposição de 30 minutos a 2 horas com 15 (68,2%) casos, seguida da exposição por menos de 30 minutos com 6 (27,3%) casos, e de 2 a 6 horas com 1 (4,5%) caso. Entre os pacientes com uveíte inativa, 14 (48,3%) casos relataram uma exposição de 30 minutos a 2 horas, seguida de 2 a 6 horas em 13 (44,8%) casos, e menos de 30 minutos e mais de 6 horas com apenas 1 (3,4%) caso cada uma.

Os pacientes com uveíte ativa se expõem ao sol menos durante a semana ($p < 0,001$) e nos finais de semana ($p = 0,003$), comparados aos pacientes com uveíte inativa.

O uso de camisas de manga longa, protetor solar, chapéus e sobreiras como forma de proteção ao sol também foi questionado. No grupo de pacientes com uveíte ativa, 11 (50%) utilizam proteção menos da metade das vezes, 6 (27,3%) utilizam proteção mais da metade das vezes, 4 (18,2%) referiram nunca utilizarem proteção e apenas 1 (4,5%) sempre utilizar proteção. A diferença no comportamento não é estatisticamente significativa no grupo com uveíte inativa onde 14 (48,3%) pacientes

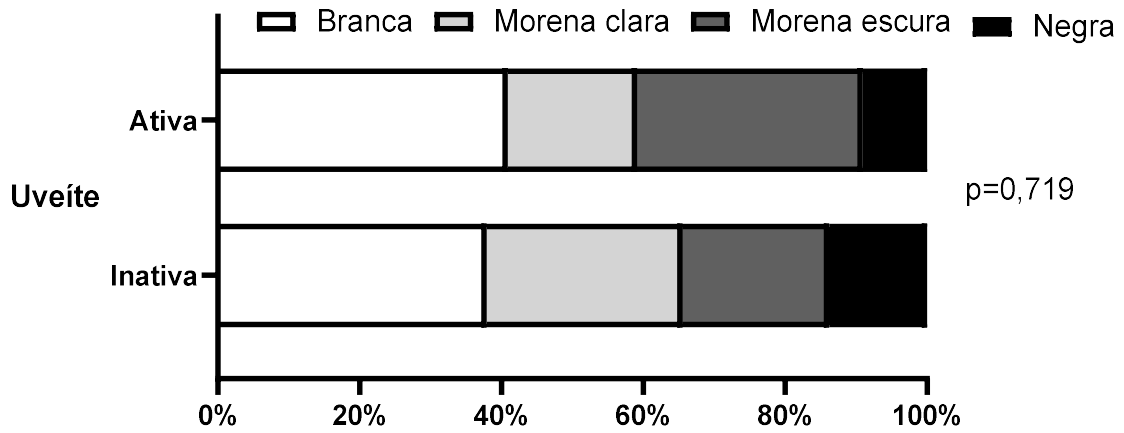
utilizam proteção menos da metade das vezes, 11 (37,9%) nunca utilizam proteção, 3 (10,3%) utilizam proteção mais da metade das vezes e 1 (3,4%) sempre utiliza proteção ($p=0,291$).

A suplementação de vitamina D foi relatada em 1 paciente com uveíte ativa (4,5%) e 11 pacientes com uveíte inativa (37,9%) ($p=0,005$).

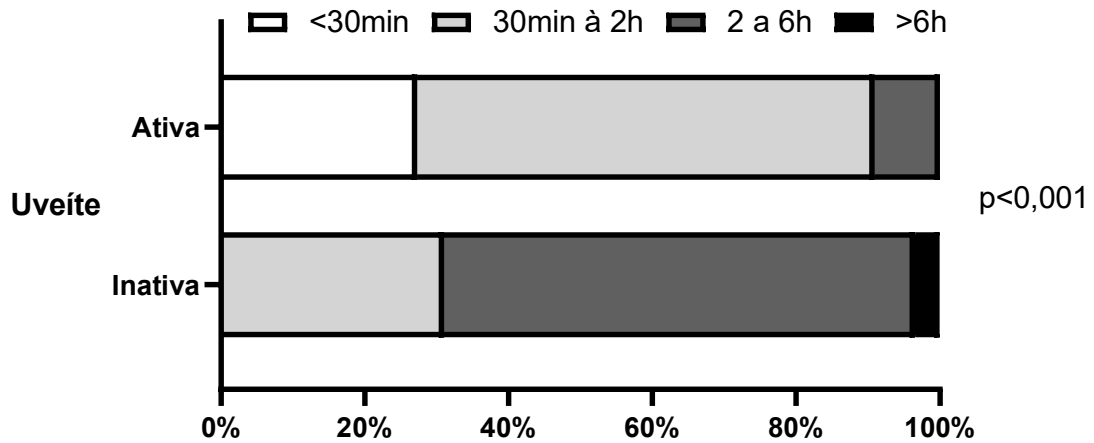
Tabela 10 - Padrões de exposição a vitamina D entre pacientes com uveíte ativa e inativa.

Casos	Uveíte ativa	Uveíte inativa	Valor de p
Cor da pele, n (%)			0,719
Branca	9 (40,9)	11 (37,9)	
Morena clara	4 (18,2)	8 (27,6)	
Morena escura	7 (31,8)	6 (20,7)	
Negra	2 (9,1)	4 (13,8)	
Exposição ao Sol (dias da semana), n (%)			<0,001
Menos de 30 min	6 (27,3)	0	
De 30 min a 2 horas	14 (63,6)	9 (31)	
De 2 a 6 horas	2 (9,1)	19 (65,5)	
Mais de 6 horas	0	1 (3,4)	
Exposição ao Sol (fim de semana), n (%)			0,003
Menos de 30 min	6 (27,3)	1 (3,4)	
De 30 min a 2 horas	15 (68,2)	14 (48,3)	
De 2 a 6 horas	1 (4,5)	13 (44,8)	
Mais de 6 horas	0	1 (3,4)	
Proteção ao sol, n (%)			0,291
Nunca	4 (18,2)	11 (37,9)	
Menos da metade das vezes	11 (50)	14 (48,3)	
Mais da metade das vezes	6 (27,3)	3 (10,3)	
Sempre	1 (4,5)	1 (3,4)	
Suplementação de vitamina D, n (%)	1 (4,5)	11 (37,9)	0,005

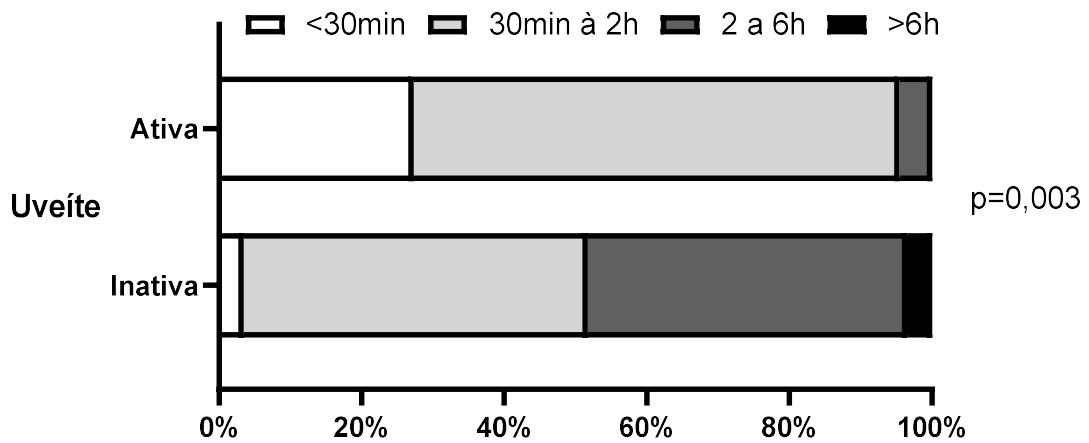
Cor da pele



Exposição ao sol (dias da semana)



Exposição ao sol (fim de semana)



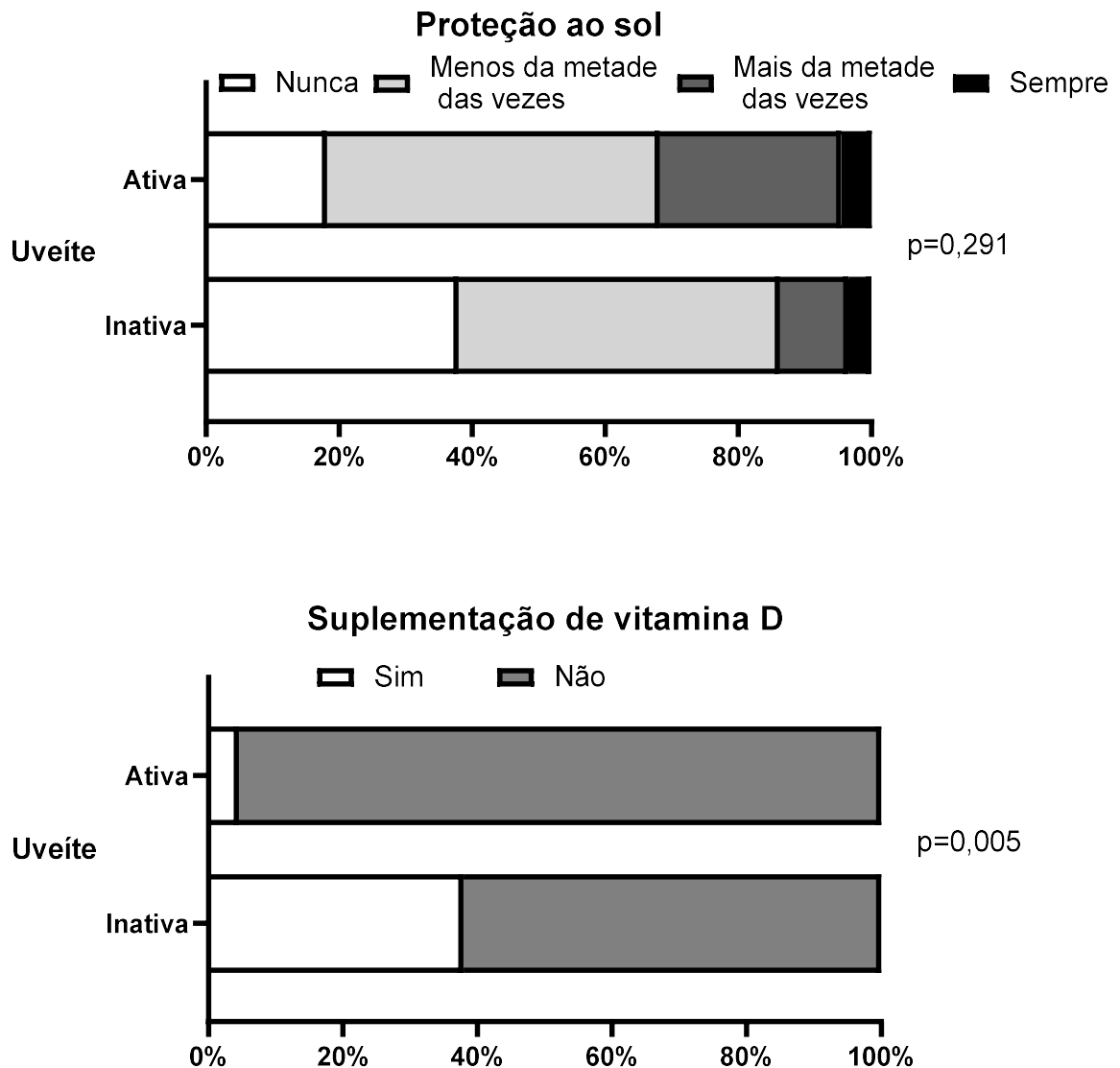


Figura 6 - Gráficos de barras mostrando as relações de cor da pele, exposição ao sol, proteção ao sol e suplementação com o status de atividade da uveíte

As mesmas respostas foram analisadas para um subgrupo incluindo exclusivamente pacientes com deficiência de 25(OH)D (<20 ng/mL). Os resultados estão expostos na tabela 11 e figura 7.

Em relação à cor da pele de pacientes com uveíte ativa, observou-se maior frequência da cor branca com 5 (33,3%) casos, seguida de morena clara e morena escura com 4 (26,7%) casos cada, e negra com 2 (13,3%) casos. Nos pacientes com uveíte inativa, observou-se maior frequência da cor branca com 2 (40%) casos, seguida de morena clara, morena escura e negra, com 1 (20%) caso cada. A cor da pele foi semelhante entre os grupos.

A exposição ao sol representou novamente a maior correlação com a atividade da doença. Em dias de semana nos pacientes com uveíte ativa, observou-se maior frequência no período de 30 minutos a 2 horas com 11 (73,3%) casos, seguida da exposição por menos de 30 minutos com 3 (20%) casos e de 2 a 6 horas com 1 (6,7%) caso. Nos pacientes com uveíte inativa, observou-se maior frequência na exposição de 2 a 6 horas com 3 (60%) casos, seguida da exposição de 30 minutos a 2 horas com 2 (40%) casos. No subgrupo de pacientes com deficiência de vitamina D, aqueles com uveíte ativa relataram menor frequência de exposição ao sol durante os dias da semana comparado àqueles sem inflamação intraocular ativa ($p=0,031$).

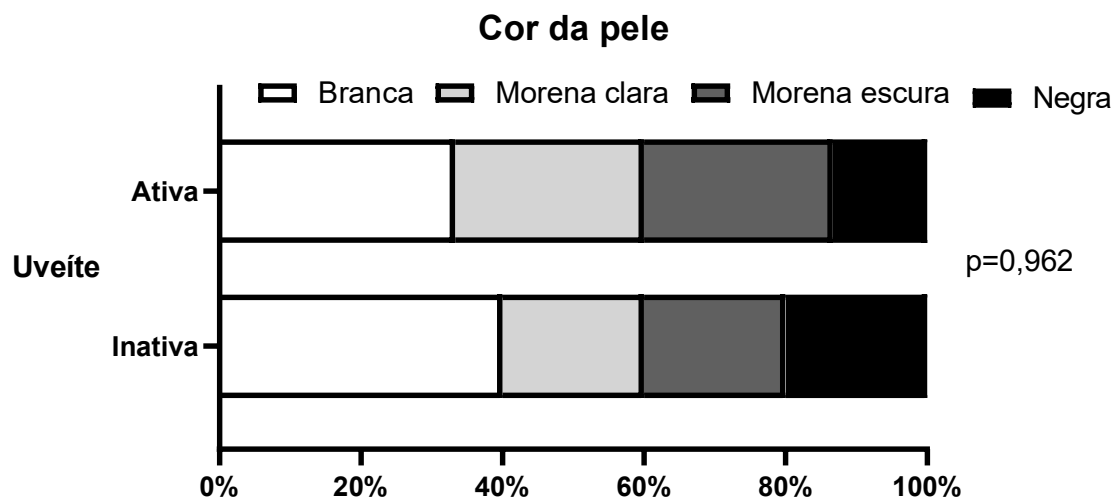
Os resultados referentes a exposição ao sol em fim de semana foram semelhantes entre os grupos. Nos pacientes com uveíte ativa, observou-se maior frequência na exposição de 30 minutos a 2 horas com 13 (86,7%) casos, seguida da exposição por menos de 30 minutos com 2 (13,3%) casos. Nos pacientes com uveíte inativa, observou-se maior frequência na exposição de 30 minutos a 2 horas com 4 (80%) casos, seguida da exposição de 2 a 6 horas com 1 (20%) caso.

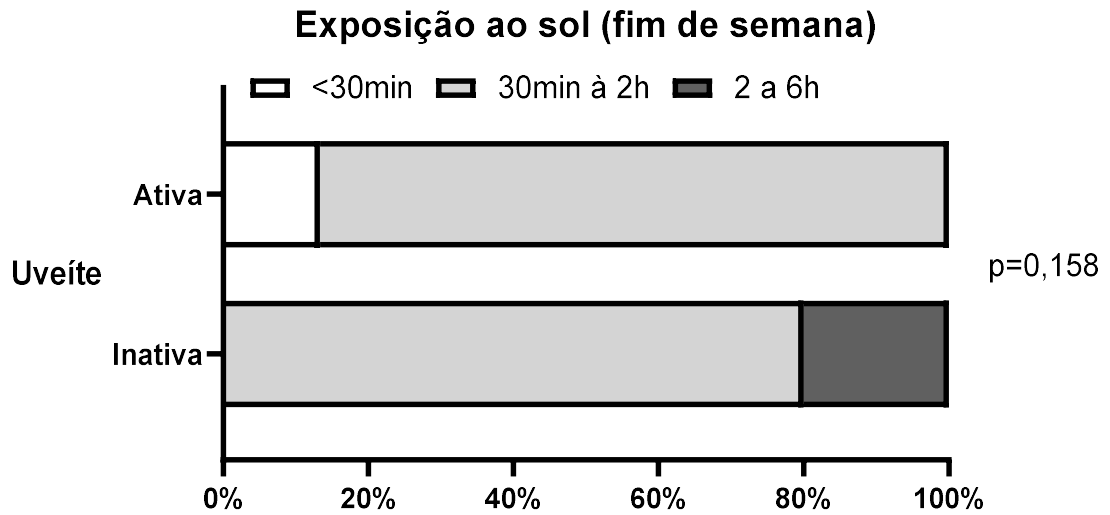
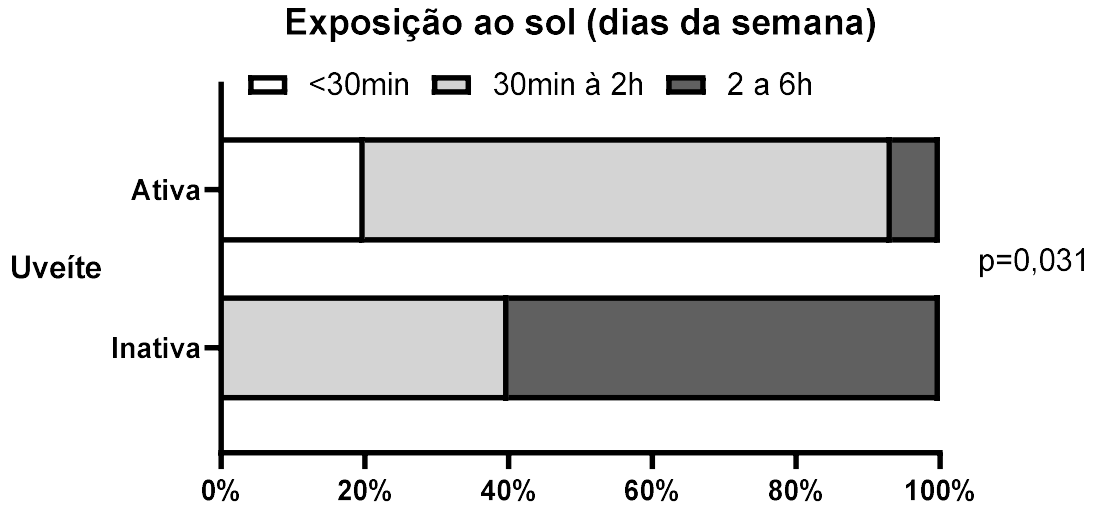
Referente as formas de proteção ao sol em pacientes com uveíte ativa, 7 (46,7%) utilizam proteção menos da metade das vezes, 5 (33,3%) utilizam proteção mais da metade das vezes, 2 (13,3%) nunca utilizam proteção e 1 (6,7%) sempre utiliza proteção. Em relação aos pacientes com uveíte inativa, 2 (40%) pacientes utilizam proteção menos da metade das vezes, 2 (40%) nunca utilizam proteção e 1 (20%) sempre utiliza proteção. A proteção ao sol foi semelhante entre os grupos.

Nenhum paciente realizando suplementação de vitamina D apresentou níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL.

TABELA 11 - Padrões de exposição a vitamina D entre pacientes com uveíte ativa e inativa, apresentando deficiência de 25(OH)D.

Casos com deficiência de vitamina D	Uveíte ativa (n=15)	Uveíte inativa (n=5)	Valor de p
Cor da pele, n (%)			0,962
Branca	5 (33,3)	2 (40)	
Morena clara	4 (26,7)	1 (20)	
Morena escura	4 (26,7)	1 (20)	
Negra	2 (13,3)	1 (20)	
Exposição ao Sol (dias da semana), n (%)			0,031
Menos de 30 min	3 (20)	0	
De 30 min a 2 horas	11 (73,3)	2 (40)	
De 2 a 6 horas	1 (6,7)	3 (60)	
Mais de 6 horas	0	0	
Exposição ao Sol (fim de semana), n (%)			0,158
Menos de 30 min	2 (13,3)	0	
De 30 min a 2 horas	13 (86,7)	4 (80)	
De 2 a 6 horas	0	1 (20)	
Mais de 6 horas	0	0	
Proteção ao sol, n (%)			0,588
Nunca	2 (13,3)	2 (40)	
Menos da metade das vezes	7 (46,7)	2 (40)	
Mais da metade das vezes	5 (33,3)	1 (20)	
Sempre	1 (6,7)	0	
Suplementação de vitamina D, n (%)	0	0	-





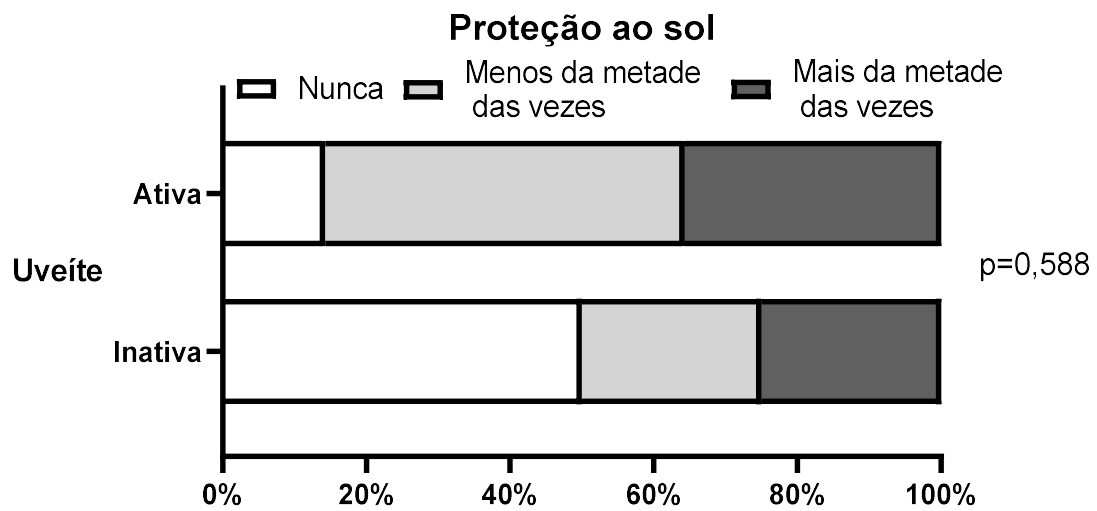


Figura 7 - Gráficos de barras mostrando as relações entre cor da pele, exposição ao sol, proteção ao sol e suplementação com o status de atividade da uveíte, em pacientes com deficiência de vitamina D.

6 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou pacientes atendidos em um serviço de referência para uveítes no estado do Rio de Janeiro.

Contrário à maioria dos estudos internacionais que também investigaram a correlação proposta, porém de forma retrospectiva utilizando banco de dados, nossos pacientes foram incluídos prospectivamente conforme comparecimento ambulatorial.(15,96,97,106,107) Além disso, foram incluídos apenas os pacientes que realizaram dosagem de vitamina D na instituição e no período do exame oftalmológico que avaliou a atividade da doença. Dessa forma, visamos diminuir a ocorrência dos vieses presentes em estudos observacionais, como os de informação e seleção. Para a construção do grupo controle, selecionamos indivíduos de forma a equiparar sexo, idade e região demográfica, uma vez que esses fatores podem influenciar diretamente nos resultados.

Do ponto de vista diagnóstico, ao medir a concentração de 25(OH)D, o ritmo circanual do metabólito deve ser considerado. No entanto, as diretrizes nacionais não incluem variação sazonal nos intervalos de referência atuais. Desse modo, uma única medida realizada em qualquer época é utilizada para extrapolar o status da vitamina ao longo de todo o ano.(101,108) Lembramos que todos os participantes incluídos no estudo são residentes do Rio de Janeiro, portanto, estão expostos às condições climáticas semelhantes, presentes em uma região tropical litorânea de baixa latitude e alta incidência de radiação solar.

A hipovitaminose D é um problema de saúde mundial. No Brasil, uma metanálise realizada em 2019, incluindo estudos de todas as regiões do país, encontrou uma média de 28% da população com valores inferiores ao recomendado.(109) No atual estudo, considerando os 102 participantes, entre casos e controles, 26 (25,4%) apresentaram níveis deficientes de vitamina D.

Apesar das uveítes não infecciosas poderem se manifestar em indivíduos de qualquer faixa etária, em nossa casuística a mediana de idade dos pacientes foi maior que a encontrada em estudos prévios realizados em outros países, podendo ser uma consequência do aspecto crônico da enfermidade.(110–112)

Em nosso estudo, não houve associação entre idade e atividade da doença, o que condiz com a literatura atual.(113,114) Em relação a diferença de idade e inadequação de vitamina D sabe-se que a população idosa acima de 65 anos está particularmente em risco, pela baixa exposição à luz solar e capacidade reduzida de produção endógena, quando comparada ao jovem.(115) Apesar disso, a maior parte dos nossos pacientes, casos e controles, que apresentavam deficiência de vitamina D estavam abaixo desta faixa etária. Este fato pode ser justificado, uma vez que os idosos em nossa amostra, já acompanhados pelo serviço de geriatria ou clínica médica, realizavam suplementação da vitamina.

Observamos uma preponderância de pacientes do sexo feminino, entretanto não houve associação entre o sexo e atividade de inflamação intraocular, resultado semelhante encontrado no estudo de Acharya e colaboradores.(116) Apesar da literatura apontar que tradicionalmente as mulheres se expõem menos ao sol, sendo assim mais propensas a deficiência de vitamina D comparadas aos homens, essa diferença não foi observada em nossa casuística.(117)

A atividade da doença também não apresentou correlação com o diagnóstico anatômico ou etiológico das uveítes. Ressaltamos que nossos dados retratam pacientes atendidos em uma instituição de referência terciária, e acabam por refletir um apanhado dos casos mais complicados e desafiadores da região. Apesar disso, chamamos a atenção para a inclusão de pacientes com uveíte de diferentes etiologias e classificações anatômicas, tornando assim os achados mais amplamente generalizáveis para a população.

Ao avaliarmos o número de episódios prévios de inflamação intraocular nos 51 pacientes com diagnóstico de uveíte, observamos um predomínio de recidivas entre aqueles com níveis mais baixos de 25(OH)D. De forma notável, as uveítes recorrentes e que necessitam de tratamento crônico estão frequentemente associadas complicações oculares e piora da função visual.(118) Em uma coorte de pacientes com histórico de recidivas por uveíte anterior, Malaguarnera e colaboradores observaram diminuição no número de crises e complicações oculares no período de um ano sob suplementação oral de vitamina D.(119)

Há o consenso na literatura atual de que a 25(OH)D, conhecido como calcidiol, é o melhor indicador para a avaliação do status de vitamina D.(120) Em contrapartida,

um intenso debate se desenvolve em torno do estabelecimento de valores de referência para 25(OH)D, e anualmente novas diretrizes surgem propondo níveis entre 20-30 ng/mL a depender da população estudada, estado de saúde, antecedentes genéticos, características geográficas, entre outros fatores. Em nossa revisão, níveis abaixo de 20 ng/mL foram considerados deficientes na maioria dos estudos que também avaliaram uveítes e vitamina D ao redor do globo. No atual estudo, utilizamos os mais recentes valores recomendados pela SBPC/ML e SBEM.(102)

Em nossa amostra, pacientes com uveíte ativa exibiram níveis séricos de vitamina D inferiores aos pacientes com uveíte inativa ou controles populacionais. Em média o grupo com a doença em atividade apresentou valor de 25(OH)D 44% menor que o grupo sem atividade, e 34% menor se confrontados com o grupo controle sem uveíte. Nenhum dos pacientes com uveíte ativa avaliados apresentou resultado de 25(OH)D maior que 30 ng/mL. Em compensação, 55% dos pacientes sem atividade da doença apresentavam dosagem superior a este valor.

Ainda nesse aspecto, chamamos atenção para o total expressivo de 68% dos pacientes com uveíte ativa apresentarem deficiência da vitamina D (<20ng/mL), em comparação com cerca de 17 % de pacientes com uveíte inativa e 12% entre aqueles sem uveíte. Esses dados sugerem que níveis elevados de 25(OH)D beneficiem o controle mais rígido das inflamações intraoculares.

Nossos achados são consistentes com estudos prévios que observaram a relação entre inflamações intraoculares e baixos níveis de vitamina D. Considerando este aspecto, a tabela 12 apresenta uma análise de diversos estudos sobre o tema realizados na última década em diferentes regiões do planeta, com suas respectivas populações e características, incluindo também, o resultado deste trabalho.(15,96,106,121,122)

Tabela 12 - Características clínicas em estudos que avaliaram a correlação entre vitamina D e uveíte não infecciosa

	Moraes et al	Grotting et al	Sengler et al	Llop et al	Chiu et al	González et al
	RJ, Brasil	EUA	Alemanha	EUA	Austrália	EUA
	2023	2016	2018	2019	2019	2018
	n = 102	n = 200	n = 360	n = 664	n = 181	n = 25
Pacientes	Uveíte não infecciosa ativa vs. inativa e controles	Uveíte anterior autoimune vs. controles	Pacientes com diagnóstico de AIJ com e sem uveíte	Uveíte não infecciosa ou esclerite vs. controles	Uveíte não infecciosa ativa vs. inativa e controles	Uveíte autodeclarada
Metodologia	Observacional caso controle	Retrospectivo caso controle	Retrospectivo caso controle	Retrospectivo caso controle	Observacional caso controle	Retrospectivo
Resultados	Baixos níveis de vitamina D associados com a atividade da uveíte	Baixos níveis de vitamina D associados com o risco de uveíte anterior autoimune	Baixos níveis de vitamina D associados com o risco de uveíte em pacientes com AIJ	Baixos níveis de vitamina D associados com o risco de uveíte não infecciosa e esclerite	Baixos níveis de vitamina D associados com a atividade da uveíte	Não foi encontrada associação entre vitamina D e uveíte

RJ = Rio de Janeiro; EUA = Estados Unidos da América; AIJ = artrite idiopática juvenil.

A comparação entre diferentes estudos correlacionados às diversas etiologias de uveíte apresenta desafios. Embora todos os achados devam ser levados em consideração, é necessário cautela ao avaliar os resultados. A diferença na disponibilidade de exames complementares entre diferentes unidades de atendimento, a fim de confirmar suspeitas diagnósticas, além da heterogeneidade nos valores de referência para deficiência de vitamina D entre as sociedades médicas, como já mencionado, representam vieses de difícil dissociação e influenciam diretamente nos resultados obtidos. Um exemplo destes obstáculos é visto na tabela 12, onde os resultados do trabalho de González e colaboradores não reporta associação entre deficiência de vitamina D em nenhum dos seus 25 casos de uveíte avaliados. Contudo, o estudo baseou-se na autodeclaração do diagnóstico de uveíte, além de ter como referência para a deficiência de vitamina D o valor de 12 ng/ml.(122)

Em nosso estudo, houve uma redução estatisticamente significativa nas chances de pacientes com uveíte apresentarem atividade da doença com o aumento dos níveis séricos de 25(OH)D. De forma complementar, a deficiência da vitamina D representava dez vezes mais chances de ter uveíte ativa. Este resultado é ainda mais expressivo do que os relatados em estudos prévios.(96,97,106)

Em relação a suplementação de vitamina D, nossa casuística mostra impacto significativo na atividade da uveíte, com apenas um paciente (4,5%) no grupo de uveíte ativa realizando a suplementação, contra quase 40 % no grupo de uveíte inativa. Este dado apoia a possível correlação entre níveis elevados de vitamina D e inatividade das uveítes. Ainda nesse sentido, a literatura mostra que apesar de alguns alimentos serem fontes ricas de vitamina D, estes não costumam ser suficientes para alcançar doses diárias recomendadas.(108) Fazendo da suplementação uma estratégia importante em pacientes com níveis séricos deficientes ou que pertençam a grupo de risco.

Contudo, a forma mais reconhecida e economicamente acessível de aumentar os níveis de vitamina D continua sendo a exposição da pele a radiação ultravioleta B (UVB), uma vez que o corpo humano é capaz de suprir seus requisitos biológicos através da produção endógena. Muitos fatores têm a capacidade de afetar esta produção, sendo mais eficiente em pessoas que residam em locais próximo ao equador, apresentem menor pigmentação da pele e maior exposição ao sol diariamente.(120) Em vista disso, o atual estudo fornece evidencias adicionais ao

demonstrar os hábitos de exposição solar da população com uveíte e comparar entre os grupos de doença ativa e inativa.

Nesse sentido, observamos que pacientes com uveíte ativa relatam menor exposição ao sol tanto em dias de semana quanto nos finais de semana, além de maior uso de proteção contra os raios UVB. Este dado é reforçado quando levamos em consideração apenas os pacientes com deficiência de vitamina D, e observamos o mesmo padrão de exposição. Nesses pacientes o maior tempo de exposição ao sol mostrou a maior associação com a inatividade da uveíte.

Esta relação foi descrita no estudo de Chiu e colaboradores, que avaliou de forma similar o panorama da exposição ao sol, em uma população Australiana, e sua relação inversa com a apresentação de uveíte.(121) Em ambos os estudos, a cor da pele, autodeclarada pelo participante, não apresentou correlação com a atividade da doença.

Assim como no presente estudo, entretanto, por se tratar de modelos transversais, podemos apenas presumir que os baixos níveis de vitamina D sejam diretamente responsáveis pela atividade da doença, e a possibilidade de inversão de causa e efeito deve ser levada em consideração.(123) Nessa conjuntura, pacientes que apresentam uveíte ativa podem sofrer de fotofobia e por esse motivo permanecerem menos tempo expostos ao sol. Todavia, a possibilidade que ambos os grupos, ativos e inativos, evitassem até certo ponto a exposição solar, pela presença ou histórico de uveíte é legítima. Além disso, atentamos para a limitação do viés de memória presente em toda avaliação que traz questionários em sua metodologia. Entretanto, lembramos que nossos resultados demonstraram semelhança entre as medições séricas de vitamina D dos pacientes com uveíte inativa e as do grupo controle.

Na tentativa de reconhecer fatores de risco modificáveis no contexto das uveítes, acreditamos que nosso estudo apresenta implicação prática, e somado ao conhecimento vigente, representam um passo adiante em compreender o papel da concentração sérica de vitamina D como um potencial marcador biológico para a doença ocular.(124) Neste aspecto, o exame laboratorial para o diagnóstico da hipovitaminose D requer uma simples amostra sanguínea, e o tratamento, seja por

exposição solar diária ou suplementação, pode ser tanto economicamente viável quanto eficiente.(125)

Embora conheçamos as vias potenciais pelas quais a vitamina D esteja associada as doenças oculares, a compreensão dos mecanismos patogênicos permanece limitada. Como perspectiva futura, estudos intervencionais são necessários para esclarecer se a suplementação de vitamina D, a fim de atingir um nível suficiente de 25(OH)D, pode ter o potencial de prevenir o desenvolvimento e alterar o curso das uveítes.

Em razão da íntima relação entre as uveítes não infecciosas e doenças sistêmicas autoimunes, cada vez mais prevalentes no cenário mundial, a avaliação oftalmológica deve fazer parte do acompanhamento multidisciplinar desses pacientes.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, níveis mais baixos de vitamina D e hábitos que conferem menor exposição a luz solar foram associados a um risco aumentado de uveíte não infecciosa. Contudo, um efeito causal não pode ser confirmado.

Pacientes com uveíte ativa apresentaram níveis séricos de vitamina D inferiores aos pacientes com uveíte inativa.

A deficiência de vitamina D atribuiu ao paciente com diagnóstico de uveíte dez vezes mais chance de apresentar atividade da doença.

A presença de uveíte ativa não apresentou associação com idade, sexo ou cor da pele. Houve associação significativa entre atividade da doença e menor exposição ao sol. Mesmo em pacientes com deficiência de vitamina D, a maior exposição ao sol apresentou associação com inatividade da doença.

A suplementação de vitamina D e a manutenção de níveis séricos acima de 30 ng/mL foram associados à inatividade da doença inflamatória intraocular.

8 REFERÊNCIAS

1. Godswill AG, Somtochukwu IV, Ikechukwu AO, Kate EC. Health Benefits of Micronutrients (Vitamins and Minerals) and their Associated Deficiency Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Food Sciences*. janeiro de 2020;3(1):1–32.
2. Tsiaras W, Weinstock M. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Dermato Venereologica*. 2011;91(2):115–24.
3. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87–95.
4. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scand J Immunol*. setembro de 2008;68(3).
5. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. maio de 2003;2(3):119–25.
6. Nowinska AK, Machalińska A, Módis L, Koprowski R, Rechichi M. Ocular Manifestations of Systemic Diseases. *J Ophthalmol*. outubro de 2018;2018:1–2.
7. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. outubro de 1990;14(5–6):303–8.
8. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):2–16.
9. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *British Journal of Ophthalmology*. setembro de 1996;80(9):844–8.
10. De Smet MD, Taylor SRJ, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U, et al. Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30:452–70.
11. Gannotta R, Malik S, Chan AY, Urgun K, Hsu F, Vadera S. Integrative Medicine as a Vital Component of Patient Care. *Cureus*. 10(8):e3098.
12. Welte A, Hahn U, Büssing A, Krummenauer F. Ergebnisse eines systematischen Reviews zu Einsatz und berichtetem therapeutischem Nutzen komplementärmedizinischer Methoden in der Augenheilkunde. *Klin Monbl Augenheilkd*. julho de 2016;234(05):686–96.
13. Yuen BG, Tham VM, Browne EN, Weinrib R, Borkar DS, Parker J V., et al. Association between Smoking and Uveitis. *Ophthalmology*. junho de 2015;122(6):1257–61.
14. Di Franco M, Barchetta I, Iannuccelli C, Gerardi MC, Frisenda S, Ceccarelli F, et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. dezembro de 2015;16(1):53.

15. Sengler C, Zink J, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Horneff G, et al. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis - data from a German inception cohort. *Arthritis Res Ther.* dezembro de 2018;20(1):276.
16. Sumethkul K, Boonyaratavej S, Kitumnuaypong T, Angthararuk S, Cheewasat P, Manadee N, et al. The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* junho de 2013;33(6):1461–7.
17. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Kiziltunc A, Engin RI, Eren YB, et al. Vitamin D status in patients with Behcet's Disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(5).
18. Yi X, Yang P, Sun M, Yang Y, Li F. Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D3 level is involved in the pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease. *Mol Vis.* março de 2011;17:673–9.
19. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* agosto de 2008;88(2):491S-499S.
20. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.* janeiro de 2011;86(1):50–60.
21. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* abril de 2008;87(4):1080S-1086S.
22. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M. Increases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in São Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. *BMC Endocr Disord.* dezembro de 2010;10(1):12.
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2012;97(4):1153–8.
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* julho de 2011;96(7):1911–30.
25. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation.* outubro de 1985;76(4):1536–8.
26. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* março de 2014;21(3):319–29.
27. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *Journal of Bone and Mineral Research.* dezembro de 2007;22(S2):V28–33.
28. Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* setembro de 2006;92(1):17–25.
29. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. *The Lancet.* janeiro de 1982;319(8263):74–6.

30. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. janeiro de 2020;12(1):236.
31. Medina KL. Overview of the immune system. 2016. p. 61–76.
32. Chaplin DD. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. fevereiro de 2010;125(2):S3–23.
33. Carlberg C. The vitamin D3 receptor in the context of the nuclear receptor superfamily. *Endocrine*. abril de 1996;4(2):91–105.
34. Lee SM, Meyer MB, Benkusky NA, O'Brien CA, Pike JW. The impact of VDR expression and regulation in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol*. março de 2018;177:36–45.
35. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. maio de 2010;88(5):441–50.
36. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. dezembro de 2017;85:78–97.
37. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. abril de 2020;12(5):1248.
38. Barragan M, Good M, Kolls J. Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D. *Nutrients*. setembro de 2015;7(9):8127–51.
39. L Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus*. janeiro de 2021;5(1).
40. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. março de 2012;76(3):315–25.
41. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*. novembro de 2009;183(9):5458–67.
42. Hewison M. Vitamin D and Innate and Adaptive Immunity. 2011. p. 23–62.
43. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. setembro de 2019;18(9):102350.
44. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. março de 2004;79(3):362–71.
45. Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. julho de 2018;34(4):217–25.
46. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS de Á. Espondilite anquilosante e uveíte: revisão. *Rev Bras Reumatol*. outubro de 2012;52(5):749–56.
47. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurol*. março de 2014;71(3):306.

48. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Vitamin D-mediated immune regulation in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci.* dezembro de 2011;311(1–2):23–31.
49. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol.* dezembro de 2015;72(12):1458.
50. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: Decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses.* outubro de 1986;21(2):193–200.
51. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol.* fevereiro de 2010;50(1).
52. Oréface F, Belfort Jr R. Conceito e Classificação das Uveítes. Em: *Uveítes.* São Paulo: Roca; 1987. p. 10–21.
53. Fernando O. *Uveite Clínica e Cirúrgica Texto e Atlas V.I.* 1º ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. 7–8 p.
54. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(2):234–5.
55. DARRELL RW, WAGENER HP, KURLAND LT. Epidemiology of Uveitis: Incidence and Prevalence in a Small Urban Community. *Archives of Ophthalmology.* outubro de 1962;68(4):502–14.
56. Rothova A, Suttorp-van Schulten MSA, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *British Journal of Ophthalmology.* 1996;80(4):332–6.
57. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine.* julho de 2001;80(4):263–70.
58. Grajewski RS, Caramoy A, Frank KF, Rubbert-Roth A, Fätkenheuer G, Kirchhof B, et al. Spectrum of Uveitis in A German Tertiary Center: Review of 474 consecutive patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(4):346–52.
59. Gouveia EB, Yamamoto JH, Abdalla M, Hirata CE, Kubo P, Olivalves E. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(1):139–45.
60. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJJ, Linssen A, Alberts C, et al. Uveitis and systemic disease. 1992;137–41.
61. Stelmack J. Quality of life of low-vision patients and outcomes of low-vision rehabilitation. *Optom Vis Sci.* maio de 2001;78(5):335–42.
62. Taylor HR, V JEK. World blindness : a 21st century perspective. 2001;261–6.
63. West S, Sommer A. Prevention of blindness and priorities for the future. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):244–8.
64. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* setembro de 2005;140(3):509–16.

65. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and Symptoms of Uveitis*: I. Anterior Uveitis. *Am J Ophthalmol.* maio de 1959;47(5):155–70.
66. Roberto AM, Terreri MTRA, Len C, Muccioli C, Hilário MOE. Uveíte na artrite idiopática juvenil. *J Pediatr.* fevereiro de 2002;78(1).
67. Wetzig RP, Chan CC, Nussenblatt RB, Palestine AG, Mazur DO, Mittal KK. Clinical and immunopathological studies of pars planitis in a family. *Br J Ophthalmol.* janeiro de 1988;72(1):5–10.
68. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45(2):1–13.
69. Chang JHM, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm.* dezembro de 2002;10(4):263–79.
70. Spalton DJ. Uveitis: A Clinical Approach to Diagnosis and Management. 3º ed. Vol. 68, *British Journal of Ophthalmology.* Michigan: Lippincott Williams e Wilkins; 2007. 220–220 p.
71. Jabs DA. Epidemiology of Uveitis. *Ophthalmic Epidemiol.* janeiro de 2008;15(5):283–4.
72. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the Worldwide Epidemiology of Uveitis. *Eur J Ophthalmol.* setembro de 2013;23(5):705–17.
73. Gehlen ML, Dabul VM, Obara SS, Grebos SP, Moreira CA. Incidência e etiologia de uveítes em Curitiba. *Arq Bras Oftalmol.* outubro de 1999;62(5):622–6.
74. Auer C, Tran VT, Guex-Crosier Y, Herbort CP, Pittet N. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;2(3):169–76.
75. Mbbs CTH, Od EYZ, Blitt CC, Rogers SL, Lyndell M, Dmedsci LL. Epidemiology of uveitis in urban Australia. 2019; 47(6)733–40.
76. Hermann L, Falcão-Reis F, Figueira L. Epidemiology of Uveitis in a tertiary care centre in Portugal. *Semin Ophthalmol.* fevereiro de 2021;36(1–2):51–7.
77. Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 New Patients in 15 Months. *Ocul Immunol Inflamm.* maio de 2017;25(3):382–7.
78. Moraes HMV de, Almeida MS de, Carvalho KA de, Biancardi AL, Junior HV de M. Causas e características das uveítes em hospital universitário de referência no Rio de Janeiro, Brasil. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82(0):1–8.
79. Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and Risk Factors in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne).* setembro de 2021;8.
80. Rathinam S, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(3):173.
81. Sonoda KH, Hasegawa E, Namba K, Okada AA, Ohguro N, Goto H. Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol.* março de 2021;65(2):184–90.
82. Meisler DM, Vitale S, Jabs DA. Clinical Features and Associated Systemic Diseases of HLA-B27 Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(1):47–56.

83. Harthan J, Fromstein S, Morettin C, Opitz D. Diagnosis and treatment of anterior uveitis: optometric management. *Clin Optom (Auckl)*. março de 2016;23.
84. Çakar Özdal P. Behçet's Uveitis: Current Diagnostic and Therapeutic Approach. *Turk J Ophthalmol*. junho de 2020;50(3):169–82.
85. Abu El-Asrar AM, Van Damme J, Struyf S, Opendakker G. New Perspectives on the Immunopathogenesis and Treatment of Uveitis Associated With Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Front Med (Lausanne)*. novembro de 2021;8.
86. Apte RS. Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 5 de agosto de 2021;385(6):539–47.
87. Tohari AM, Zhou X, Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem Funct*. março de 2016;34(2):82–94.
88. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *Int J Mol Sci*. janeiro de 2021;22(3):1170.
89. Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. março de 2017;9(3):307.
90. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, et al. Vitamin D Insufficiency in Diabetic Retinopathy. *Endocrine Practice*. março de 2012;18(2):185–93.
91. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D Deficiency Inhibits Pancreatic Secretion of Insulin. *Science (1979)*. agosto de 1980;209(4458):823–5.
92. Roesel M, Ruttig A, Schumacher C, Heinz C, Heiligenhaus A. Smoking complicates the course of non-infectious uveitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. junho de 2011;249(6):903–7.
93. Morey JN, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current directions in stress and human immune function. *Curr Opin Psychol*. outubro de 2015;5:13–7.
94. Pillar S, Amer R. The association between vitamin D and uveitis: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2):321–30.
95. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol Suppresses Antiretinal Autoimmunity through Inhibitory Effects on the Th17 Effector Response. *The Journal of Immunology*. abril de 2009;182(8):4624–32.
96. Llop SM, Davoudi S, Stanwyck LK, Sathe S, Tom L, Ahmadi T, et al. Association of Low Vitamin D Levels with Noninfectious Uveitis and Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm*. maio de 2019;27(4):602–9.
97. Sobrin L, Stanwyck LK, Pan W, Hubbard RA, Kempen JH, VanderBeek BL. Association of Hypovitaminosis D With Increased Risk of Uveitis in a Large Health Care Claims Database. *JAMA Ophthalmol*. maio de 2018;136(5):548.
98. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. julho de 2014;58(5):411–33.

99. Binkley N, Wiebe D. Clinical Controversies in Vitamin D: 25(OH)D Measurement, Target Concentration, and Supplementation. *Journal of Clinical Densitometry*. outubro de 2013;16(4):402–8.
100. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2012;97(4):1146–52.
101. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. julho de 2011;96(7):1911–30.
102. Moreira CA, Ferreira CE dos S, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab*. maio de 2020;
103. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clin Proc*. agosto de 2010;85(8):752–8.
104. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. dezembro de 2011;11(2):84–7.
105. Brodie AM, Lucas RM, Harrison SL, van der Mei IAF, Armstrong B, Kricker A, et al. The AusD Study: A Population-based Study of the Determinants of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration Across a Broad Latitude Range. *Am J Epidemiol*. maio de 2013;177(9):894–903.
106. Grotting LA, Davoudi S, Palenzuela D, Papaliodis GN, Sobrin L. Association of Low Vitamin D Levels With Noninfectious Anterior Uveitis. *JAMA Ophthalmol*. fevereiro de 2017;135(2):150.
107. Rohmer J, Hadjadj J, Bouzerara A, Salah S, Paule R, Groh M, et al. Serum 1,25(OH)₂ Vitamin D and 25(OH) Vitamin D Ratio for the Diagnosis of Sarcoidosis-Related Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. abril de 2020;28(3).
108. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. janeiro de 2018;175:125–35.
109. Pereira-Santos M, Santos JYG dos, Carvalho GQ, Santos DB dos, Oliveira AM. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. *Crit Rev Food Sci Nutr*. julho de 2019;59(13):2102–9.
110. García-Aparicio A, Alonso Martín L, López Lancho R, Quirós Zamorano R, Del Olmo Perez L, Sánchez Fernández S, et al. Epidemiology of Uveitis in a Spanish Region: Prevalence and Etiology. *Ophthalmic Epidemiol*. maio de 2021;28(3):227–36.
111. García-Aparicio Á, García de Yébenes MJ, Otón T, Muñoz-Fernández S. Prevalence and Incidence of Uveitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. novembro de 2021;28(6):461–8.

112. Hsu YR, Huang JCC, Tao Y, Kaburaki T, Lee CS, Lin TC, et al. Noninfectious uveitis in the Asia–Pacific region. *Eye*. janeiro de 2019;33(1):66–77.
113. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States. *JAMA Ophthalmol*. novembro de 2016;134(11):1237.
114. Gritz D. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. março de 2004;111(3):491–500.
115. Herrmann M, Farrell CJL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. janeiro de 2017;55(1):3–26.
116. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker J V., Vinoya AC, et al. Incidence and Prevalence of Uveitis. *JAMA Ophthalmol*. novembro de 2013;131(11):1405.
117. Pan T, Banerjee R, Dasgupta A, Paul B. Vitamin D status among women aged 40 years and above in a rural area of West Bengal: A community-based study. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(6):1263.
118. Dick AD, Tundia N, Sorg R, Zhao C, Chao J, Joshi A, et al. Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*. março de 2016;123(3):655–62.
119. Giulia Malaguarnera DSAMRFEVRAACMTMGACG. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral vitamin D treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(8):1095–1095.
120. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. junho de 2017;18(2):153–65.
121. Chiu ZK, Lim LL, Rogers SL, Hall AJ. Patterns of Vitamin D Levels and Exposures in Active and Inactive Noninfectious Uveitis Patients. *Ophthalmology*. fevereiro de 2020;127(2):230–7.
122. González MM, Solano MM, Porco TC, Oldenburg CE, Acharya NR, Lin SC, et al. Epidemiology of uveitis in a US population-based study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. dezembro de 2018;8(1):6.
123. Gianicolo EAL, Eichler M, Muensterer O, Strauch K, Blettner M. Methods for Evaluating Causality in Observational Studies. *Dtsch Arztebl Int*. fevereiro de 2020;116(7):101–7.
124. Cunningham ET, Sobrin L, Hall AJ, Zierhut M. Vitamin D and Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. abril de 2020;28(3):337–40.
125. Sobrin L. Shedding (Sun)light on Risk Factors for Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. fevereiro de 2020;127(2).

Anexo A – Formulário para coleta de dados

Formulário do estudo**Prontuário:****Idade****Sexo** () Masculino () Feminino**História clínica:**

Atividade da doença () uveíte ativa () uveíte inativa**Número de recidivas nos últimos 12 meses:**

() zero () 1-2 () 3+

Classificação anatômica da uveíte:

- () anterior
- () intermediária
- () posterior
- () panuveíte

Diagnóstico etiológico:

Anexo B – Questionário sobre hábitos, exposição solar e fotoproteção

QUESTIONÁRIO SOBRE HÁBITOS, EXPOSIÇÃO SOLAR E FOTOPROTEÇÃO

Idade:	
Sexo:	() Masculino () Feminino
Cor da pele:	
() Branca	() Morena escura
() Morena clara	() Negra
Com qual frequência você se expõe ao sol em um dia de semana?	
() menos de 30 minutos	() de 2 horas a 6 horas
() de 30 minutos a 2 horas	() mais de 6 horas
Com qual frequência você se expõe ao sol em um dia de final de semana?	
() menos de 30 minutos	() de 2 horas a 6 horas
() de 30 minutos a 2 horas	() mais de 6 horas
Você faz uso de protetor solar ou outros métodos para se proteger do sol (chapéu, camisa com manga longa, sombra)?	
() nunca	() mais da metade das vezes
() menos da metade das vezes	() sempre
Você faz suplementação de vitamina D?	
() sim	() não