



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Patrícia Viana Lacerda de Mello

TRATAMENTOS E NOVAS TÉCNICAS PARA O VITILIGO

Rio de Janeiro

2016

Patrícia Viana Lacerda de Mello

TRATAMENTOS E NOVAS TÉCNICAS PARA O VITILIGO

Projeto de monografia apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientador(a): Mônica Murito.

Rio de Janeiro

2016

*Dedico esse trabalho à todos os anônimos com
vitiligo que eu conheci nas ruas.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional aos professores de biologia Daniel Souza e Flávio Paixão, que me ajudaram com algumas questões do trabalho.

Agradeço a minha orientadora Mônica Murito, com quem compartilhei ideias e construções, que me apoiou e aceitou trabalhar comigo para realizar esse trabalho.

Agradeço a minha família e amigos que sentiram-me e deram-me total apoio para seguirem frente com esse trabalho.

E agradeço a todos os anônimos que eu observei nas ruas, por terem me estimulado a elaborar esse tema e que sem saber, eles incentivam-me a pesquisar cada vez mais sobre.

Epígrafe
Patrícia Viana

RESUMO

O vitiligo é uma doença cutânea que atinge cerca de 1% da população geral. A média é de casos acometidos antes dos 20 anos de idade. Consiste na perda de melanócitos ou perda de sua função. A doença caracteriza-se por manchas esbranquiçadas na pele que começam a aparecer nas extremidades fotoexpostas, sempre em função de idade, cor ou etnia. Suas causas ainda são estudadas e a teoria mais provável é que é uma doença auto-imune que também pode ter influência de herança genética. Fatores ambientais como problemas emocionais, metabólicos, neurais e excesso de intensa exposição solar podem também estar envolvidos. Nesse trabalho pretende-se estudar a doença do vitiligo destacando-se as possíveis formas de tratamento.

Palavras-chave: vitiligo, doença auto-imune, tratamentos

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	07
1 CAPÍTULO 1: FISIOPATOLOGIA DO VITILIGO.....	10
1.1 Características morfológicas.....	10
1.2 O melanócito.....	11
1.3 Classificações Clínicas.....	11
1.4 Herança Genética.....	14
1.5 Autoimunidade.....	15
1.6 Teoria Químico.....	19
1.7 Teoria Neural.....	20
1.8 Epidemiologia.....	22
2 CAPÍTULO 2: TRATAMENTOS.....	24
2.1 medicamentos.....	25
2.1.1 Corticosteróides.....	25
2.1.2 Inibidores da Calcineurina.....	26
2.1.3 Calcipotriol.....	27
2.1.4 Pseudocatalase.....	27
2.1.5 Análogos da vitamina D3.....	27
2.1.6 Gingko-biloba.....	28
2.1.7 Levamisole.....	29
2.1.8 Extrato de <i>polypodium leucotomos</i>	29
2.1.9 Extrato de placenta humana	29
2.1.10 Despigmentação.....	29

2.2 Tratamento cirúrgico.....	20
2.3 Tratamentos físicos.....	31
2.3.1 Fototerapia com UVB Narrow-band (311-nm UVB NV).....	31
2.3.2 Fotoquimioterapia (Psoraleno +UVA).....	32
2.3.3 Luz excimer monocromática.....	35
2.4 Tratamento Psicológico.....	35
2.4.1 Terapia cognitivo-comportamental.....	35
2.5 Outros Tratamentos.....	37
2.5.1 Pseudocatalase.....	37
2.5.2 Kelina.....	38
2.5.3 Afamelanotida.....	38
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma dermatose adquirida mais frequente e certamente com efeito psicológico mais devastador (TAIEB, 2003; GRIMES, 2004; BELLET, 2005; BARROS, 2011). Tem como característica histológica a falta total dos melanócitos causando despigmentação da pele, assim surgindo máculas e manchas branquiçadas decoradas por brancomarfimem áreas epidérmicas, com tendência a aumentar centrifugamente de tamanho e sua evolução clínica é imprevisível. É uma doença que atinge a camada cutânea da epiderme e começa a aparecer nas extremidades fotoexpostas como a face, dorso das mãos e ao redor de orifícios corporais, com a tendência de expandir-se pelo corpo todo. Na maioria dos casos a progressão dessa doença é lenta, porém varia para cada caso. Em alguns indivíduos, surgem apenas uma ou duas manchas brancas bem delimitadas. Em outros casos, as manchas do vitiligo ocorrem em grande parte do corpo. É raro desenvolver princípios inflamatórios como coceiras e inflamações nas áreas despigmentadas (STEINER *et al*, 2004; CORREIA e BORLOTI, 2013; NAKAMURA *et al*, 2013; LUZ; SANTOS; PARTATA, 2014).

Não tem nenhuma preferência de idade, gênero, etnia ou classe social. Os pacientes que apresentam início do vitiligo têm em média 20 anos de idade (FARAJZADEH; DARAEI; ESFANDIARPOUR, 2009; CHOI *et al*, 2010; NETO *et al*, 2015).

A pele é uma das primeiras barreiras do sistema imunológico e órgão mais extenso do nosso corpo, tem como principal função revestir e proteger o corpo de vários fatores externos como químicos, biológicos e ambientais. De acordo com a Sociedade Brasileira de Informações de Patologias Médicas (SBIPM) a pele está ligada ao sistema nervoso central (SNC), assim qualquer abalo psicológico ou emocional pode afetá-la (CALLISTER JRWD, 2002).

Osmelanócitos são células que estão presentes na camada epidérmica da pele (JACOB; FRANCO NE; LOSSOW, 2011), auxiliando na proteção contra os raios solares ultravioleta não ionizantes danosos (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996; COSTA, MOREIRA e PINTO, 2009; SEELIG, LOPES e PAULA, 2012).

A morfologia clínica do vitiligo é de fácil percepção (BERKOW, 2002), estando os manchas variáveis de acordo com a extensão da pele, assim apresentam uma determinada classificação clínica. Podendo ser classificadas como: localizada ou generalizada, e de acordo com a sua manifestação também podemos classificar os seus subtipos (KOVACS, 1998; MORELLI, 2000; ORTONNE *et al.*, 2003; VIZANI, SANTOS e PARTATA, 2014).

Além desses dois tipos de vitiligo também temos o vitiligo universal. Vitiligo universal é um raro encontrado, ele atingecercade 50% ou mais da área despigmentada (STEINER *et al.*, 2004).

De acordo com Muller; Ramos (2004), o vitiligo causa grande impacto na vida das pessoas acometidas, levando o sujeito a afastar-se dos convívios sociais. Muitos dos pacientes sofrem discriminação social, sendo que muitas das vezes chegam a ser estigmatizadas, com isso podendo afetar no tratamento e retardando o processo. As despigmentações são de fácil percepção, aparecem nas áreas fotoexpostas. Assim os pacientes devem ter um acompanhamento psicológico também, pois é uma

doença que implica a condição social dos indivíduos. Foram observadas em seus quadros, tensão psíquica, exclusão social, nervosismo, estresse emocional e depressão. (MOSHER et al., 2003).

Essa doença é considerada a hipomelanose adquirida mais comum descrita na literatura, afetando aproximadamente cerca de 2% da população mundial (KURTEV et al., 2004).

Sua etiologia é indefinida, porque é uma doença multifatorial, onde estão envolvidos fatores genéticos, imunológico e neural, assim acometendo qualquer indivíduo geneticamente susceptível, logo existem vários fatores que irão atingir de modo individual para cada paciente (LUZ; SANTOS; PARTATA, 2014).

A doença do vitiligo não é contagiosa e não tem prevenção, mas tem tratamento. O seu tratamento normalmente é baseado em corticoides, porém a fotoquimioterapia, cirurgias de enxerto e transplante de melanócitos também são outros tipos de tratamentos (ROSA e NATALI, 2009).

1CAPÍTULO 1: FISIOPATOLOGIA DO VITILIGO

1.1 Características morfológicas

O vitiligo é uma dermatose adquirida mais frequente e certamente com efeito psicológico mais devastador (TAIEB, 2003; GRIMES, 2004; BELLET, 2005; (BARROS, 2011). Tem como característica histológica a falta total dos melanócitos causando despigmentação da pele, assim surgindo máculas e manchas branquiçadas de cor branca marfim em áreas epidérmicas, com tendência de aumentar centrifugamente de tamanho e sua evolução clínica é imprevisível. É uma doença que atinge a camada cutânea da epiderme e começa a aparecer nas extremidades fotoexpostas como a face, dorso das mãos e ao redor de orifícios corporais, com a tendência de expandir-se pelo corpo todo. Na maioria dos casos a progressão dessa doença é lenta, porém varia para cada caso. Em alguns indivíduos, surgem apenas uma ou duas manchas brancas bem delimitadas. Em outros casos, as manchas do vitiligo ocorrem em grande parte do corpo. É raro desenvolver princípios inflamatórios como coceiras e inflamações nas áreas despigmentadas (STEINER *et al*, 2004; CORREIA e BORLOTI, 2013; NAKAMURA *et al*, 2013; LUZ; SANTOS; PARTATA, 2014).

Não tem nenhuma preferência de idade, gênero, etnia ou classe social. Os pacientes que apresentam início do vitiligo têm em média 20 anos de idade. Também apontam que pessoas do sexo feminino são mais acometidas pela doença. Entretanto, alguns estudos comprovam que ambos os sexos têm a mesma chance de desenvolver. Também podemos considerar que as mulheres procuram com mais frequência o auxílio médico (FARAJZADEH; DARAEI; ESFANDIARPOUR, 2009; CHOI *et al*, 2010; NETO *et al*, 2015).

A pele é uma das primeiras barreiras do sistema imunológico e o órgão mais extenso do nosso corpo, tem como principal função revestir e proteger o corpo de vários fatores externos

como químicos, biológicos e ambientais.

1.2 O melanócito

Os melanócitos são células que estão presentes na camada epidérmica da pele. Essas células produzem a melanina, um pigmento formado no estrato germinativo dos melanócitos e tem a característica de um filtro solar natural do nosso corpo (JACOB; FRANCONI; LOSSOW, 2011). Auxiliam na proteção contra os raios solares ultravioletas não ionizantes danosos, absorvendo 90% dos raios (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996; COSTA, MOREIRA e PINTO, 2009; SEELIG, LOPES e PAULA, 2012).

Além de proteger a pele dos raios solares, eles também têm uma participação no sistema imunológico,

[...] expressão de moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1), antígenos do complexo de histocompatibilidade classe II (MHC I e MHC II), produzem diversas citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 e TGF-beta); realizam fagocitose, processam antígenos e os apresentam às células T" (VITILIGO: ANÁLISE DE MARCADORES LINFOCITÁRIOS DO ANTÍGENO CUTÂNEO LINFOCITÁRIO (CLA), 2006, p. 8).

A melanina quando se encontra em grandes quantidades, a pele se apresenta mais escura, quanto maior a atividade dos melanócitos mais escuro vai ser a tonalidade da pele. A cor da pele não está relacionada com a quantidade de células que produzem a melanina, mas sim, na sua atividade como célula reprodutora de melanina (VANDENWIJNGAARD et al., 2001; ORTONNE et al., 2003).

1.3 Classificações Clínicas

A morfologia clínicadovítiligoe defácil percepção,principalmenteparaindivíduos que possuem melanócitos bastante ativos que nos casos são pessoas de pele escura. Já para indivíduos de pele clara, a sua despigmentação pode não ser aparente (BERKOW, 2002;).

A sua evolução expansiva para o corpo todo pode apresentar-se lenta ou rápida, varia para cada caso. Os tamanhos das manchas variam e de acordo como elas estão distribuídas na extensão da pele, assim apresentam uma determinada classificação clínica. Podendo ser classificadas como: localizada ou generalizada, e de acordo com a sua manifestação também podemos classificá-las em subtipos (KOVACS, 1998; MORELLI, 2000; ORTONNE et al., 2003; VIZANI, SANTOS e PARTATA, 2014).

Vítiligolocalizadoéumtipode manifestação evolutiva rápida, as manchas podem apresentar uma expansão média de poucos meses até mesmo semanas. Elas crescem rapidamente em uma única forma, porém quando se estabilizam não surgem novas manchas. As manchas encontram-se pelo menos em três partes distintas do corpo. Essa classificação clínica tem dois subtipos: Focal e Segmentar (KOVACS, 1998; ORTONNE et al., 2003; STEINER et al., 2004; UNIFAE, 2009; DEMARTOLÓGIA, 2009).

Focal: São manchas que dispõem de pouco aparecimento e são máculas acômicas solitárias ou com surgimento limitado. A sua distribuição não é específica e acomete uma região.

Segmentar: A sua distribuição é desigual e de típicos são dermatômicos. Surgem uma ou mais manchas na região unilateral com estabilidade na sua evolução expansiva.

Vítiligogeneralizadoéumtipodemanifestação que dependerá de cada indivíduo para o grau de acometimento da região atingida. A sua evolução pode ser lenta ou rápida, até mesmo pode se estabilizar quanto atingir um determinado tempo. As suas manchas tem uma característica simétrica e atingem qualquer lugar do corpo. Os seus subtipos são: Vulgar, Acrofacial

e Misto (KOVACS, 1998; ORTONNE *et al.*, 2003; STEINER *et al.*, 2004; UNIFAE, 2009; DEMARTOLÓGIA, 2009).

Vulgar: é o subtipo mais comum. As manchas apresentam-se de forma aleatória pelo corpo e acometem o lado bilateral.

Acrofacial: As máculas atingem áreas como a face, o pescoço, o dorso das mãos e dos pés, as axilas, a perna e as áreas mucosas do corpo, como lábios, gengiva, mamilos e genitália.

Misto: é um subtipo que tem a junção de dois tipos de vitiligo, na qual o vitiligo segmentar e o vulgar são os mais comuns.

Além desses dois tipos de vitiligo também temos o vitiligo universal. O vitiligo universal é o mais raro encontrado, ele atinge cerca de 50% ou mais da área despigmentada. O grau de gravidade é tão grande que em alguns casos podem ocorrer poucas áreas com cor de origem do paciente. A síndrome de poliendocrinopatia múltipla está associada ao vitiligo universal. Essa síndrome é uma doença autoimune, a doença do vitiligo está associada a outras doenças autoimunes, e por causa disso existe a teoria da autoimunidade. Além do vitiligo está associada a outras doenças, a maioria dos pacientes tem anticorpos anti-melanócitos (STEINER *et al.*, 2004).

O diagnóstico do vitiligo consiste em um diagnóstico clínico e laboratorial. Visualiza-se uma despigmentação da pele, apresentando máculas esbranquiçadas na camada da epiderme e também faz uma visualização clínica do grau de acometimento, assim o indivíduo simultaneamente apresenta duas cores distintas. Na maioria dos casos o diagnóstico é suficiente para comprovar a doença, mas em todos os casos há exceções. Existem casos que precisam ter um auxílio confirmatório para comprovar a enfermidade, como biópsia ou exame com

“luz negra” (STEINER *et al*, 2004; NETO *et al.*, 2008; CORREIA e BORLOTI, 2013; MEOTTI *et al.*, 2013).

O exame realizado através da “luz negra” é chamado de lâmpada de Wood, uma lâmpada de mercúrio que emite uma radiação de 320nm-400nm-ultravioleta A (UVA)-com pico de emissão a 365nm. É uma emissão de luz fluorescência na qual a melanina absorve ondas de luz e é ideal para lesões onde ocorreu uma despigmentação, e assim evidenciando esses locais (MEOTTI *et al.*, 2013).

O exame histopatológico também é um diagnóstico que através de uma amostra de pele, ele vai detectar a falta de melanócitos, que mostram sinais de degeneração nos queratinócitos da célula de Langerhans que indicam atividade macrofágica intensa, constatada por uma microscopia eletrônica (PANUNCIO *et al.*, 2003; MEOTTI *et al.*, 2013).

Sua etiologia é indefinida, porque é uma doença multifatorial, onde estão envolvidos fatores genéticos, imunológicos e neural, assim acometendo qualquer indivíduo geneticamente susceptível, logo existem vários fatores que irão atingir de modo individual para cada paciente (LUZ; SANTOS; PARTATA, 2014).

1.4 Herança Genética

O vitiligo tem sua etiologia complexa e não definida, um dos principais fatores envolvidos é o fator genético. É uma doença geneticamente expressada por herança autossômica recessiva. Pois pelo menos 20% dos casos com vitiligo tem um grau de parentesco próximo com a enfermidade (VIANA; GEREMIAS, 2009). Quanto maior o grau de parentesco maior a probabilidade do indivíduo desenvolver a doença (ORTONNE *et al.*, 2003).

Estima-se que pacientes que apresentam casos na família relacionados a parentes de 1º grau com vitiligo, a tendência de desenvolver a doença aumenta aproximadamente 13 vezes mais, comparado a pacientes sem caso na família. Já parentes de 2º grau, o desenvolvimento é de 4 vezes maior e os de 3º grau, os riscos de desenvolver qualquer dos subtipos (exceto o vulgar), são os mesmos para indivíduos sem casos familiares (KOVACS, 1998).

Pesquisas demonstram que há genes mutáveis em pelo menos 7 *loci*, associados em diferentes cromossomos. Estudos com modelos animais demonstraram que a mutação dos genes do vitiligo foram encontradas em mais de 100 *loci* que controlam a pigmentação. Sendo que quase todos os *loci* correspondem possivelmente a uma similaridade humana. Logo constatando que a explicação genética para o vitiligo é complexa (BENNET, 2003).

1.5 Autoimunidade

Existem várias teorias que tentam explicar as causas para o vitiligo, porém em meios de tantas teorias, a autoimunidade é mais aceitável. Estudos comprovam a atuação do Sistema Imunológico para a destruição dos melanócitos e presença de anticorpos anti-melanócitos encontrados nos soros dos pacientes por meio de exames sorológicos (NETO *et al*, 2008).

O Sistema imunológico é composto por barreiras que irão proteger o nosso organismo contra agentes infecciosos, os antígenos e assim, diferenciando o que é próprio e não próprio do nosso organismo. Assim para pessoas normais, o sistema imunológico reconhece 25 milhões de antígenos diferentes. Ele é subdividido em dois principais grupos de defesa: O sistema imune inato e o sistema imune adquirido. A primeira barreira contra os antígenos é formada pelo sistema inato. É representada por uma resposta rápida, inespecífica, primitiva, porém eficaz. Constituído por barreiras epiteliais, células fagocitárias como os neutrófilos, monócitos/macrófagos, eosinófilos,

mastócitos, citocinas, células Natural Killer, sistema complementar e os peptídeos microbianos. E já o sistema imune adquirida, atua como defesa de memória, a cada contato que o nosso organismo tem com o mesmo antígeno, a resposta de defesa será cada vez mais eficaz. É composto por células apresentadoras de antígeno e por linfócito BeT (ROBERT, KUPPER, 1999; SCHWARZ, 2003; MAYER, 2016).

A pele é o órgão mais extenso do nosso corpo e a primeira barreira de defesa do nosso organismo. Ela faz parte do sistema imune inato e há presença de células que compõem o sistema imune adquirida, como as células de Langerhans na camada da epiderme e as células dendríticas (apresentadoras de antígeno) que estão na camada dérmica da pele (SCHWARZ, 2003).

A autoimunidade é considerada a perda de auto-tolerância, em que o Sistema Imune Adquirido perde essa auto-tolerância, assim atacando os próprios autoantígenos, levando assim a uma lesão celular ou tecidual (KEMP, WATERMAN, WEETMAN; 2001). Para uma patologia ser concretizada como uma doença auto-imune, ela tem que ter os critérios que são estabelecidos (Tabela 1).

1. Ocorrência de auto-anticorpos.
 2. Especificidade de auto-anticorpos contra antígenos, que se correlacionam com a atividade da doença.
 3. Habilidade dos auto-anticorpos em causar injúria e destruição celular *in vitro*.
 4. Modelos animais demonstrando *in vivo* o papel dos anticorpos como prova definitiva do seu papel na gênese da doença.
- Extraído de Jérôme Castanet and Jean-Paul Ortonne IN: Skin Immune System (SIS) Second Edition, 1997 edited by Jan D. Bos.*

Desta forma, observamos a presença de autoanticorpos, especificidade dos autoanticorpos, capacidade de destruição dos melanócitos pelos autoanticorpos e utilização de modelos animais. Diversas anormalidades da imunidade humoral e celular também foram descritas nesses pacientes. Provavelmente, a concomitância das ações imunitárias do tipo humoral e celular

atuam de formas inérgicas na destruição dos melanócitos. A presença de vitiligo em animais como as galinhas da linhagem Smith, gatos siamês, cachorros belgas, cavalos árabes e porcos possibilitou o uso de modelos experimentais. Em modelos animais de vitiligo, usando galinhas da linhagem Smith, observou-se que a bursectomia, que prejudica a formação de anticorpos e o uso de ciclosporina A, que inibe seletivamente a resposta imune mediada por células T, levaram a um retardo na ocorrência e reduziram a gravidade da despigmentação, sugerindo o papel dos dois tipos de resposta imune na patogênese da doença. Nestes mesmos modelos animais de vitiligo, observaram-se anticorpos séricos contra os melanócitos destes cobaias, mas não no soro de galinhas com pigmentação normal (ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS DO VITILIGO, 2008, P.126).

Segundo Robert e Kupper (1999) é necessária uma ruptura da homeostase do sistema imunológico para que ocorra uma doença auto-imune, assim levando a destruição tecidual,

a presença de auto-anticorpos contra melanócitos na circulação da maioria desses pacientes. Esses anticorpos foram inicialmente demonstrados por imunoprecipitação e por imunofluorescência indireta, e sua presença tem sido confirmada por outras técnicas, incluindo citotoxicidade complementar dependente, citotoxicidade celular anticorpo-dependente, imunoblotting, e pelo Elisa. A presença de auto-anticorpos no vitiligo está diretamente relacionada à extensão da despigmentação e à atividade da doença. Eles têm sido verificados em aproximadamente 50% dos portadores de vitiligo incipiente, enquanto naqueles com a forma extensiva da doença esse valor pode atingir 93% (Vitiligo, 2004, p.338).

A célula T tem um grande papel na teoria imunológica do vitiligo. Pois ela serve como controle de vigilância imunológico para enfermidades cutâneas. As células T de memória são recrutadas e migram para o tecido quando o pele entra em contato com agentes infecciosos, assim sofreram previamente expansão clonal contra o antígeno (ROBERT *et al.*, 1999),

As células T não reconhecem macromoléculas, como fazem os anticorpos, e sim fragmentos de macromoléculas ligados a peptídeos específicos expressos na superfície da célula apresentadora de antígeno (ROBERT *et al.*, 1999). As células T e os fatores podem ser CD4+ ou CD8+. As células T CD4+ irão reconhecer o antígeno na superfície da célula apresentadora de antígeno (CAA) quando ligado à molécula de histocompatibilidade tipo II, e as células T CD8+ irão reconhecer o antígeno quando ligado ao MHC classe II da CAA (ABBAS *et al.*, 2003). As células T-helper CD4+ estão principalmente envolvidas na resposta contra antígenos externos enquanto que as células T citotóxicas CD8+ participam das respostas antitumorais e antivirais. As células T-helper (Th) podem ser divididas em Th1 ou Th2, de acordo com seu padrão de secreção de citocinas: as Th1 produzem interferon-gama, TNF- α e IL-2 (gerando resposta imune mediada por células, com vistas nas lesões granulomatosas de Hanseníase) e as Th2 produzem IL-4, -5, -6, -9, -10 e -13 (induzindo produção de anticorpos, como

ocorrem dermatite atópica). Desta forma as células Th1 e Th2 produzem diferentes respostas. As células T CD8+ são citotóxicas para as células que possuem o antígeno. O papel destas células tem sido reconhecido em diversas doenças como dermatite de contato alérgica (SCHWARZ, 2003). Assim como as células Th1 e Th2 têm padrões diferentes de secreção de citocinas, as células T citotóxicas (Tc)-1 e Tc-2 também podem ser diferenciadas (MOSSMAN et al., 1997 apud SCHWARZ, 2003). 31 Recentemente foi descrita a célula T regulatória (Tr), com importante papel na inibição da resposta imune. A maioria destas células expressa CD4 e CD25 e seu papel anteriormente era atribuído às células T supressor (Ts). A alteração da sua função pode estar relacionada ao surgimento das doenças auto-imunes (SCHWARZ, 2003) (**VITILIGO: ANÁLISE DE MARCADORES LINFOCITÁRIOS E DO "CUTANEOUS LYMPHOCYTE ANTIGEN"** (CLA), 2006, p.30-31).

As células T (T de memória/CD45RO+) é gerada no linfonodo e infiltra a pele e apresentam um único antígeno cutâneo linfocitário (CLA), na qual moléculas de adesão estão envolvidas na sua migração do sangue para a pele ((ROBERT et al., 1999; SANTAMARÍA-BABÍ, 2004). “Esta glicoproteína é expressa no momento da transição das células T não ativadas para células T de memória, nos linfonodos que drenam a pele” (**VITILIGO: ANÁLISE DE MARCADORES LINFOCITÁRIOS E DO "CUTANEOUS LYMPHOCYTE ANTIGEN"** (CLA), 2006, p.30-31). Logo, quando ocorre uma inflamação cutânea através de uma patologia, as células T expressam o CLA na superfície (FUHLBRIGGE et al., 1997).

Como foi dito anteriormente, ela é um marcador de vigilância imunológica, e estão envolvidas em várias outras doenças dermatológicas de contato alérgica, alopecia areata, psoríase, dermatite atópica, vitiligo, farmacodermias, líquen plano, doença do enxerto-contrá-hospedeiro e linfoma cutâneo de células T (ROBERT et al., 1999; SANTAMARÍA-BABÍ, 2004), na qual

As células T naïve (CD45RA+) são aquelas que nunca entraram em contato com o antígeno e estão continuamente circulando entre o sangue e os órgãos linfóides, sendo que é a expressão da L-selectina por estas células que permite sua entrada nos linfonodos. Quando esta célula T naïve encontra o antígeno, específico para seu receptor, expresso na célula apresentadora de antígeno no linfonodo que reside na pele, ela se torna ativada e se torna uma célula T de memória (CD45RO+) que expressa o CLA. Como expressão do CLA, ela adquire o elemento-chave para migrar para a pele, deixando os linfonodos pelos linfáticos e ferretes indo atingir a pele, local onde inicialmente o antígeno foi apresentado à célula apresentadora de antígeno. (ROBERT et

al., 1999) (**VITILIGO: ANÁLISE DE MARCADORES LINFOCITÁRIOS E DO "CUTANEOUS LYMPHOCYTE ANTIGEN"** (CLA), 2006, p. 33-34).

Os anticorpos anti-melanócitos encontrados nos soros de pacientes com vitiligo, também fazem relação da participação da imunidade humoral, assim confirmando os critérios para doença auto-imune (GRIMES *et al.*, 1983). De acordo com Castanet *et al.* (1997) não se sabe ao certo o papel dos anticorpos para o vitiligo, se eles realmente destroem os melanócitos e se seriam secundários à destruição das células.

O vitiligo está associado a diversas doenças autoimunes como doenças como tireoidite, anemia perniciosa, doença de Addison, diabetes mellitus, esclerodermia localizada, alopecia areata, miastenia gravis, pênis vulgar e nevos halos corroboram a teoria. Auto-anticorpos são demonstrados contra tireóide, adrenais, células parietais, células névicas e melanoma maligno em pacientes com vitiligo, inclusive endocrinopatia e como a doença tireoideana com presença de autoanticorpos (MORGAN *et al.*, 1986; MANDRY *et al.*, 1996; BYSTRYN, 1997; ORTONNE *et al.*, 2003).

Alguns dos anticorpos parecem reagir com múltiplos antígenos presentes, não apenas nos melanócitos, como também em outros tecidos; assim observa-se uma heterogeneidade na resposta de anticorpos. Embora haja essa heterogeneidade de anticorpos, não se sabe porque ocorre destruição seletiva dos melanócitos e não de outros tipos celulares. Talvez porque os melanócitos sejam tipos celulares mais sensíveis a injúria tóxica e imunitária (ONGENA *et al.*, 2003) (**VITILIGO: ANÁLISE DE MARCADORES LINFOCITÁRIOS E DO "CUTANEOUS LYMPHOCYTE ANTIGEN"** (CLA), 2006, p. 39).

1.6 Teoria Químico

A teoria neural consiste na destruição dos melanócitos através de compostos químicos. Quando o indivíduo é predisposto geneticamente a desenvolver o vitiligo, excessivas quantidades de substâncias tóxicas na epiderme e na derme prejudicando os melanócitos e a sua proliferação é limitada. Logo essas substâncias químicas vão interferir diretamente nas células da melanina

(AZULAY-ABULAFIA, *etal.*, 2007). De acordo com Steiner *etal.*, (2004), a teoria é baseada na ressalva de que o fenol e alguns de seus derivados são capazes de lesar especificamente os melanócitos. A extinção dos melanócitos derivaria da ação de radicais livres ou de componentes fenólicos ou de componentes fenólicos exógenos.

Outra ocorrência que consiste na hipótese neural é pelo efeito na desordem das enzimas de catalase. Em que ocorre um índice elevado de peróxido de hidrogênio, que resulta em danos dos melanócitos. Uma alteração na qual a atividade de catalase na síntese de tetrahydrobiopterina e de catecolamina na epiderme poderia elevar esse índice (SCHALLREUTER *et al.*, 1991 apud BYSTRYN 1997).

1.7 Teoria Neural

O estresse oxidativo por alteração da mitocôndria (principal fonte de radicais livres intracelulares) encontrados nos pacientes. Cujos encontram-se alterações no processo apoptótico, expressado por algumas enzimas do ciclo de Krebs (o potencial transmembrana mitocondrial associados à elevada geração de radicais livres intracelulares). Assim estudos demonstram que as mitocôndrias poderiam estar envolvidas no processo patológico, alterando o estado redox dos pacientes (DELL'ANA *etal.*, 2003; AZULAY- ABULAFIA, *et al.*, 2007):

O estresse amplifica a quantidade de hormônios neuroendócrinos e de neurotransmissores autônomos, o que modifica o sistema imune e ativa as regiões específicas do cérebro, ricas em neuropeptídeos, alterando as condições destes e fortalecendo sua distribuição antidrômica na pele (NOGUEIRA; ZANCANARO; AZAMBUJA, 2008) (VITILIGO E SEU TRATAMENTO, 2014, p.5)

A destruição dos melanócitos através do peróxido é 100 vezes menos que a destruição dos fibroblastos e consideravelmente inferior a o limete dos queratinócitos. Logo

tornando as células produtoras de melanina são particularmente sensíveis aos intermediários tóxicos e ação dos radicais livres que ele produz (BYSTRYN, 1997).

Foram encontrados elevados níveis de tecido de superóxido dismutase, glutatona peroxidase e malondialdeído na biópsia de pacientes com vitiligo. Este achado reforça o envolvimento dos radicais livres na doença (YILDIRIM et al., 2004). Através desta teoria, justificar-se-ia a suplementação de antioxidantes no tratamento desta doença (DELL'ANA et al., 2003) (**VITILIGO: ANÁLISE DE MARCADORES LINFOCITÁRIOS E DO "CUTANEOUS LYMPHOCYTE ANTIGEN"** (CLA), 2006, p.58).

1.8 Epidemiologia

O vitiligo é considerada a doença com efeito psicológico mais devastador. (TAIEB, 2003; GRIMES, 2004; STEINER *et al.*, 2004; BELLET, 2005; BARROS, 2011; CORREIA e BORLOTI, 2013; NAKAMURA *et al.*, 2013; LUZ; SANTOS; PARTATA, 2014). Assim, os pacientes devem ter um acompanhamento psicológico além dos tratamentos convencionais, pois é uma doença que implica a condição social dos indivíduos. Foram observadas em seus quadros, tensão psíquica, exclusão social, nervosismo, estresse emocional e depressão. (MOSHER et al., 2003).

Hoje podemos observar que muitos portadores de vitiligo sofrem de efeitos que estão para além da doença. Há dificuldades de acesso a empregos, limitações no convívio social, pensamentos suicidas, diminuição da auto-estima e transtornos familiares. Mais de 50% dos pacientes com vitiligo dizem sofrer algum tipo de discriminação social (PORTER *et al.*, 1987). Existe um impacto negativo nas relações sexuais dos pacientes (PORTER, 1990). Os impactos sociais e psicológicos trazidos por esta enfermidade levamos doentes a se reunirem em associações, procurarem acompanhamento psicoterápico e

recorrer uma ampla gama de tratamentos e recursos, muitas vezes de origem duvidosa (AUSTIN, 2004) (VITILIGO: ANÁLISE DE MARCADORES LINFOCITÁRIOS E DO ANTÍGENO CUTÂNEO LINFOCITÁRIO (CLA), 2006, p.10).

Esses efeitos emocionais são tão devastadores porque a pele é o órgão de comunicação através de expressões do ser humano, tem um papel na sociedade de estética perfeita. O contato físico e a demonstração das emoções são realizados através da pele (MÜLLER, 2005).

A doença do vitiligo não é contagiosa e não tem prevenção, mas tem tratamento. O seu tratamento normalmente é baseado em corticoides, porém a fotoquimioterapia, cirurgias de enxerto e transplante de melanócitos também são outros tipos de tratamentos (ROSA e NATALI, 2009).

Essa doença é considerada a hipomelanose adquirida mais comum descrita na literatura, afetando aproximadamente cerca de 2% da população mundial. Os registros referentes a essa estatística nos mostram variações em determinados grupos étnicos como no Japão, nos EUA e na Rússia. No Japão se estima que cerca de 2% da sua população dispõem dessa doença, já nos EUA são cerca de 1% e na Rússia 0,14% (KURTEV et al., 2004; MORELLI 2000; NUNES; ZHANG et al., 2004; ESSER, 2010).

A média de acometimento dessa doença é de 20 anos de idade. 14% começam a aparecer antes dos 18 anos e 10% após os 40 anos de idade (VIANA; GEREMIAS, 2009).

2 CAPÍTULO 2: TRATAMENTOS

A doença de vitiligo não tem cura, porém tem tratamento. Atualmente não existe cura para o vitiligo, mas existem tratamentos diversos para cada grau de acometimento da doença. Entretanto no momento não há nenhuma intervenção completamente eficaz, as terapias atuais propõem repigmentação das lesões com maior ou menor sucesso, independentemente da eliminação da causa (ALIKHAN, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011; STEINER, 2004,). Os resultados variam para cada indivíduo e muitas das vezes há resultados insatisfatórios. As melhores respostas são as lesões na região da face. A eficácia dos tratamentos resulta também não tempestivamente descoberta da doença. Quanto mais precoce o descobrimento da doença e o início do tratamento, melhor serão os resultados (BRAZZELLI et al., 2007).

A escolha do tratamento dependerá do grau da doença, faixa etária do paciente, cor da pele e da avaliação do estado psicológico. A manifestação da doença é diferente para cada indivíduo, assim a escolha do tratamento tem que ser bem avaliada e deve ser individualizado para casos distintos (ROSA; NATALI, 2009).

Tratamentos baseados em modalidades terapêuticas não são 100% eficazes e seguros devido à resistência terapêutica, aos efeitos adversos e desenvolvimento de novas doenças após o tratamento (GRIMES et al., 2004; KANWAR et al., 2004). Deve-se excluir a possibilidade do paciente ter outro tipo de doença dermatômica para fazer a escolha certa do tratamento e para a maioria dos pacientes deve fazer uma associação de forma terapêutica, pois não demonstram melhoras com uma única forma (SAMPAIO; RIVITTI, 2007; MANZONI, 2011).

Segundo Steiner et al., (2004), o principal modo de se tratar o vitiligo é impulsionar a produção de pigmentação nas áreas lesadas da pele. Pois foi constatado que em áreas

mais despigmentada há presença de melanócitos metabolicamente inativo. Assim, ocorrendo estímulo adequado poderá voltar a sua função (BARROS et al, 2007).

Existem diversos tratamentos, normalmente a primeira linha consiste em tratamentos tópicos (corticosteróides e inibidores da calcineurina). Porém a fotoquimioterapia, cirurgias de enxerto e transplante de melanócitos também são outros tipos de tratamento disponíveis (BELLET; PROSE, 2005; TAIEB et al., 2013).

2.1 Medicamentos

2.1.1 Corticosteróides

O corticosteróide é a primeira escolha como início do tratamento. São potentes tópicos que levam a repigmentação da pele, especialmente da face e do tronco. Há uma escala de potência do medicamento como: alta, média e baixa, porém todos com a mesma eficácia (KOVACS, 1998; PASRICHA *et al.*, 1993; GRIMES, 2006). De acordo com cada nível de potência, há mais risco de efeitos colaterais. Podem ser utilizados corticóides intramusculares ou via oral, em curtos ciclos, porém com maior ocorrência de eventos adversos. O uso intramuscular é menos utilizado por ser uma aplicação muito dolorosa e apresenta possíveis efeitos colaterais inerentes à droga, como atrofia da pele, telangiectasia e hemorragias intradérmicas (KANDIL, 1970; KUMARI, 1984).

De acordo com Steiner (2004), há uma redução do complemento mediador de citotoxicidade de auto-anticorpos contra as células da melanina, e de títulos de anticorpos contra os melanócitos em pacientes que recebem corticosteroide oral. Assim, conclui-se a possibilidade de atividade da doença estar associada a auto-imunidade contra os melanócitos. Os efeitos colaterais são diversos como: epigastralgia, aumento de peso, erupções acneiformes, estrias,

insônia, osteoporose e, mais raramente, necrose asséptica dos ossos (VISITHA, SINGH *et al*, 1979; HANN SK *et al*, 1997).

O tipo de classificação clínica do vitiligo que melhor responde a medicamentos são: o vitiligo vulgar, localizada e generalizada. Lesões na face mostram ser mais eficazes nessa terapia, principalmente em pacientes de pele escura. E também lesões mais recentes em geral respondem melhor ao tratamento a base de corticosteróides (LERNER, 1959; KUMARI, 1984).

2.1.2 Inibidores da Calcineurina

A calcineurina é uma proteína intracelular. Quando ativada ela age com a transcrição de diversas citocinas que estão envolvidas na patogênese do vitiligo, como o TNF α (Tumoral Necrosis Factor α) e o IFN γ (Melanoma Antigen Recognized by T). Esse medicamento possui agentes inibidores que irão bloquear a produção e liberação de citocinas pró-inflamatória. A tacrolimus e pimecrolimus inibem a ativação das Células T (CAELLES *et al.*, 2005; GRIMES *et al.*, 2002; SMITH *et al.*, 2002; COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; STEINER, 2004).

A sua eficácia vem sendo observada e comprovada desde 2002. O uso de tacrolimus reduz a supressão da citocina TNF α , assim colaborando na repigmentação da pele permitindo então resultados mais satisfatórios, evitando os diversos efeitos colaterais dos corticoides. E foi comprovado também que os melhores resultados são em lesões localizadas na face em áreas fotoexpostas, mas precisando das lesões não segmentares (SILVERBERG *et al.*, 2004; TRAVIS *et al.*, 2003).

Esse medicamento é um imunomodulador tópico, logo o esquema de uso é feito a cada 6 meses, por uma associação com a carcinogênese (GRIMES, 2006). A sua maior vantagem é

podem ser usadas em qualquer idade a longo prazo, principalmente em crianças, sem os efeitos da corticoterapia como atrofia e telangiectasia (KANWAR et al., 2004).

Mesmo sendo considerado um medicamento melhor que o clobetasol e os corticóides de alta potência, por não apresentar os seus efeitos colaterais, ele apresenta outros, porém com menores índices. Os efeitos são eritema, prurido e sensação de ardor, além de flushing e eritema localizado se consumo alcoólico for associado (LEPE et al., 2003).

2.1.3 Calcipotriol

O calcipotriol estimula a melanogênese, assim modificando a homeostase do cálcio nos pacientes. Pois estima-se que as células da melanina expressam receptores 1-alfa-25-dihidroxi vitamina D3. Ele é usado para auxiliar na PUVA (fotoquimioterapia com psoraleno e radiação UVA), RUV-B (radiação ultravioleta B) de banda estreita e exposição solar (GRIMES, 2004).

2.1.4 Pseudocatalase

Com a teoria do estresse oxidativo e da baixa catalase na epiderme, afirma o uso tópico da pseudocatalase. Estudos demonstram ser benéfico para o vitiligo quando a pseudocatalase é associada à climatoterapia, sendo mais eficaz do que utilizada isoladamente (SCHALLREUTER et al., 2002). No entanto outros autores afirmam não terem observado sua eficácia (PATEL, 2002).

2.1.5 Análogos da vitamina D3

O calcipotrieno é um imunomodulador tópicodeanálogo da vitamina D3. Umaterapiado vitiligo, que estimula a ativação da célula Teinibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias, assim estimulando a melanogênese (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

Estudo clínico de 2002, comprova que essa terapia é mais eficaz para uso pediátrico. Pois avaliou-se adultos com vitiligo localizado ou generalizado com lesões simétricas, apresentou uma resposta baixa ao tratamento. Ocorreu apenas 8,05% de repigmentação. Porém um outro estudo com crianças de 3 a 12 anos, apresentou uma melhora das lesões em 77,8% dos pacientes e 21,4% apresentou repigmentação completa. Assim, o calcipotrieno análogo de vitamina D3, tornou-se uma alternativa aos corticoides para essa faixa etária (ORTONNE, 2002; PASSERON, 2002; GARGOOM, 2004).

Existe uma associação do calcipotrieno com corticosteroides tópicos, UVB narrow band, PUVA terapia e excimer laser, com repigmentação moderada laser (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). Quando é associado aos corticosteroides tópicos as lesões da pálpebra e da face, apresentam uma melhor resposta. A eficácia da terapia dos análogos de vitamina D é limitada em monoterapia ou quando é associado à fototerapia. A repigmentação como calcipotrieno é lento, começa a apresentar resultados em 3 a 6 meses, e corre com padrão marginal (COLUCCI, 2012; KANWAR, 2009; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; PARSAD, 2009). Essa terapia é segura e apresenta apenas raramente como efeito colateral (GARGOOM, 2004).

2.1.6 Gingko-biloba

A gingko-biloba tem poder antioxidante e junto com a teoria do estresse oxidativo é utilizado e estimula a repigmentação das lesões em pacientes com vitiligo. Porém ele só é mais eficaz quando a lesão é localizada e com pouca despigmentação (PARSAD et al., 2003).

2.1.7 Levamisole

É uma droga imunomoduladora que elimina a resposta Th2 (linfócito T) por inibir a IL-4 (interleucina), desviando a resposta para o Th1. Segundo um estudo realizado em 1994, mostra que em pacientes com vitiligo localizado em uma área de pigmentação de 94% das suas lesões, em um tempo de uso de 2-4 meses. Porém estudos mais recentes tem uma variação dessa porcentagem e demonstrou pouca eficácia do levamisole em controlar a progressão do vitiligo (PASRICHA et al., 1994; AGARWAL et al., 2005).

2.1.8 Extrato de *polypodium leucotomos*

Apresenta propriedades fotoprotetoras e imunomodulatórias, assim são associados ao PUVA. Pois estudos duplo-cego notou-se que a PUVA junto com o extrato de *polypodium leucotomos* há normalização dos marcadores de ativação dos linfócitos T, o que não confirma quando a PUVA é utilizada sozinha (REYES et al., 2003).

2.1.9 Extrato de placenta humana

É uma terapia do vitiligo usada em Cuba em 1970, que consiste na aplicação do extrato hidroalcoólico humano, da qual o agente ativo é a alfa-feto-proteína. Para as pesquisas cubanas, os resultados experimentais foram muito promissores, porém não houve trabalhos reproduzidos sobre o extrato de placenta humana em outras partes do mundo (NORDLUND et al., 1990 apud STEINER et al., 2004).

2.1.10 Despigmentação

A forma convencional de tratar os pacientes com vitiligo é estimular os melanócitos dos locais despigmentados e vizinhos. Porém quando o indivíduo apresenta vitiligo universal, e tem mais de 50% do seu corpo despigmentado, as formas de tratamentos convencionais não apresentam eficácia para o seu grau de acometimento. Assim, é recomendada uma segunda linha de tratamento, na qual os melanócitos são destruídos e o paciente passa ter o seu corpo totalmente despigmentado.

Substâncias químicas como o monobenzil éter de hidroquinona é utilizado para induzir a inativação da tirosinase, produção de ROS e degradação lisossômica dos melanócitos (LUITEN, 2011; MELIEF, 2011; VANDENBOORN, 2011). Essas substâncias podem fazer uma associação com laser Q-switched rubi ou à crioterapia, e apresentam baixos índices de efeitos colaterais (COLUCII 2012, LOTTI, 2012, MORETTI, 2012).

A sua eficácia é bem visível depois de 4 meses utilizando o tratamento e a sua despigmentação é irreversível. A concentração prescrita é de 10 a 20%, mas não ocorrer resultados após 4 meses, é recomendado aumentar a concentração a 40% (COLUCII 2012, LOTTI, 2012, MORETTI, 2012).

Essa forma de tratamento apresenta os seus efeitos colaterais como eczema, ardor, prurido e irritação, assim podendo levar a interrupção do tratamento.

2.2 Tratamento cirúrgico

Uma outra forma disponível para tratar o vitiligo, consiste na forma cirúrgica, na qual se faz transplante de pele sã para a pele lesionada do próprio paciente. A melhor indicação para esse tipo de tratamento é para lesões estáveis, com diâmetros maiores de 2-3 cm para pacientes que conseguiram resistir a outras terapias. Se esse método for utilizado para pacientes com lesões

não estáveis, cor reoriscode perda de enxerto, despigmentação e Koebnerização, e além disso efeitos adversos como hiperpigmentação, queloides, cicatrizes hipertróficas e infecções, podem ocorrer também (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; COHEN, 2012; PAGHDAL, 2012; PATEL, 2012).

O transplante pode ser do próprio paciente, em que utiliza a própria pele do indivíduo, sendo a epiderme com ou sem derme. Outramé através da cultura do próprio melanócitos do paciente, que é retirado de sítios que estão pigmentados, mas a técnica cirúrgica mais recomendada é por mini-punchs

[...] consiste do transplante de fragmentos de pele (denominada doadora) de cerca de 2 a 4 mm (obtidos por punch) para as áreas acromicas, previamente submetidas a múltiplas biópsias por punchs de 0,25 a 0,4 mm. Geralmente as áreas a serem tratadas são previamente submetidas a crioterapia (aplicação de nitrogênio líquido) ou dermoabrasão e, após o tratamento, com fototerapia. Estas técnicas apresentam resultados satisfatórios (ESTUDO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO BROSIMUM GAUDICHAUDII TRÉCULEM INDIVÍDUOS ADULTOS PORTADORES DE VITILIGO, 2014, p. 35).

Outra técnica cirúrgica também utilizada é o transplante de tecidos de bolhas por sucção. Essas bolhas são criadas para sugar a pele doadora, são transplantadas para áreas receptoras (COHEN, 2012; PAGHDAL, 2012; PATEL, 2012).

Para transplantar melanócitos ou queratinócitos em cultura é difícil, pois essa prática relacionada ao cultivo dos mesmos requer um grande financiamento e infraestrutura adequada. E sua eficácia apresenta índices variados (COHEN, 2012; PAGHDAL, 2012; PATEL, 2012).

2.3 Tratamentos físicos

2.3.1 Fototerapia com UVB Narrow-band (311-nm UVBNV)

Para vitiligo generalizado, o tratamento de primeira linha mais atual com a melhor eficácia e mais seguro, é a Fototerapia com UVB Narrow-band (311-nm UVBNV). É uma terapia

imunossupressora que estimula os melanócitos deprimidos. Comparado com a fototerapia com UVA, a UVB Narrow-band é mais eficaz (COLUCCI, 2012; LEONE, 2011; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; PACIFICO, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

Há variações do índice de repigmentação da pele, de acordo com as pesquisas esse índice é de 41,6 a 100%, dependendo dos casos e de como o organismo de cada paciente vai agir perante esse tratamento. Esses pacientes são irradiados 2 a 3 vezes por semana, em um tempo de 10 semanas a 2 anos. (FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

Existem efeitos colaterais como prurido, eritema e queimaduras (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

2.3.2 Fotoquimioterapia (Psoraleno + UVA)

A fotoquimioterapia consiste em repigmentar as áreas lesionadas através de medicamentos que iram potencializar a exposição da luz natural como UVA (Hormônio Ultravioleta A). Os psoralenos são fotossensibilizantes mais usados desde 1948, como associação a esse tratamento. Essas substâncias têm origem natural e fotossensíveis, com poder pigmentogênico (COLUCCI, 2012; LEÃO, 2005; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

Quando a radiação UVA (PUVA) é associada aos psoralenos, o índice de resposta positiva é de 78 a 100% para lesões de cabeça e pescoço, e nas áreas de extremidades tem menor índice de resposta para esse tratamento (FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

O psoraleno mais usado é o 8-metoxipsoraleno (8-MOP). E o menos usado é o bergapteno ou 5-metoxipsoraleno (5-MOP). O 3-4-8-trimetilpsoraleno (TMP) é um composto sintético menos fototóxico quando administrado oralmente (KRAEMER, 2004).

O tratamento com PUVa proporciona a hipertrofia dos melanócitos e hiperatividade dos melanossomos, estimula também os folículos pilosos das células da melanina, o que resulta a repigmentação perifolicular (FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011). Perante a uma irradiação de onda entre 320-400nm da UVA, os psoralenos tem ação imunossupressora e também desenvolve atividade pigmentogênica e antiproliferante nas células epiteliais (BARONA, 2009; FALABELLA, 2009).

De acordo com Kraemer (2004), mostra como essa radiação age nos melanócitos.

Quando ativados pela radiação ultravioleta A (UVA), os psoralenos penetram no núcleo das células, intercalando-se entre as bases de DNA. A seguir, ocorre o processo de fotoconjugação, no qual a absorção de fótons pelo psoraleno ligado ao DNA gera um composto monofuncional 3,4e4'5` ciclobutano, que então se liga às bases de pirimidina do DNA e forma um produto com timina ou citosina (KRAEMER, 2004). Este produto da fotoconjugação como DNA da epiderme produz supressão imediata na síntese do DNA e, por conseguinte, na divisão celular. Entre os mecanismos de ação dos psoralenos tem-se a reação com RNA, proteínas e outros componentes intracelulares e a modificação de proteínas e lipídios, através de reações mediadas pelo oxigênio e liberação de radicais livres. Além disso, observa-se ação imunomoduladora na pele, com redução dos linfócitos das células de Langerhans na epiderme e modulação das moléculas de adesão. Os psoralenos também estimulam a melanogênese, induzindo mitoses, aumento na formação e melanização dos melanossomos e aumento na transferência dos melanossomos aos queratinócitos (HÖNIGSMANN, 2003; KRAEMER, 2004) (ESTUDO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO BROSIMUM GAUDICHAUDII TRÉCULEM INDIVÍDUOS ADULTOS PORTADORES DE VITILIGO, 2014, p.32)

Com o cultivo de queratinócitos, foi demonstrado que existem receptores específicos com alta afinidade e com capacidade de inibir o sistema P450, assim demonstrando que esse mecanismo é um alvo na ação da regeneração da pigmentação dos melanócitos desativados (MOHRI, 2010; UESAWA, 2010; IWANAGA, 2010).

Os psoralênicos encontrados na medicação Viticromin®, é rico em furocumarinas de ação fotossensibilizante, encontrados na casca da porção inferior do caule e raízes da mamacadela (*Brosimum gaudichaudii* Trécul). São encontrados como medicamentos de uso oral ou pomada e loções (LEÃO, 2005; POZETTI, 1969, AZAMBUJA, 1981).

Como tratamento de segunda linha, os psoralenos furocumarínicos, são usados de forma isolada e devem ser recomendado para vitiligo generalizado em adultos. Os fármacos encontrados tanto na forma tópica ou oral são: o 8-metoxipsoraleno (8-MOP), 5-metoxipsoraleno, o trimetilpsoraleno (TMP) e também o Viticromin®. Os medicamentos orais devem ser utilizado durante 1 a 3 horas antes da exposição solar ou à irradiação UVA artificial, logo que em forma tópica 30 minutos antes da exposição (PACIFICO, 2011; COLUCCI, 2012). Para crianças maiores de 2 anos é indicado o PUVA tópica, pois em crianças só pode aplicar uma dose bem baixa de UVA, para não agredir seu organismo, e assim não é o suficiente para a absorção dos psoralenos (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

Além da irradiação PUVA, também existe o banho de PUVA. É uma outra forma de terapia, que consiste em um repouso a solução psoralenos até a solução ser absorvida pela pele, após a exposição à luz UVA. Segundo algumas literaturas, é a terapia mais difícil de se realizar, porém é mais eficaz e segura, principalmente para as crianças (COLUCCI, 2012; LEONE, 2011; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; PACIFICO, 2011).

Antes da realização do tratamento de PUVA, os pacientes devem ser bem instruídos e devem usar óculos específicos para a exposição à irradiação. Os óculos devem ser utilizados num tempo de 12 a 24 horas após o tratamento, assim evitando a fototoxicidade ocular (LEONE, 2011; PACIFICO, 2011).

Os efeitos colaterais com o uso de psoralenos orais são: cefaleia, náusea e toxicidade ocular, hepática e renal. Já os usados tópicos podem causar prurido, eritema, edema, bolhas e necrose cutânea, pois eles são altamente fototóxicos (LEONE, 2011; PACIFICO, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011). Há também efeitos colaterais com a terapia UVA, e existem efeitos de curto prazo, como: , eritema, prurido, bolhas e hiperpigmentação perilesional. E

também de a longo prazo, como: fotoenvelhecimento, como telangiectasias, rugas e ceratoses actínicas, isso para pacientes perilesional (LEONE, 2011; PACIFICO, 2011).

Há preferência de uso dos psoralenos como:

Os psoralenos tópicos devem ser preferidos nos casos de lesões localizadas, em crianças, ou quando PUVA oral está contraindicada (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011). O 8-MOP tópico, quando associado à radiação UVA, deve ser administrado em ambiente ambulatorial, em concentrações menores que 0,1% e três vezes por semana, devido ao risco de fototoxicidade. Vinte e trinta minutos após sua aplicação, a área a ser tratada é exposta à radiação UVA, até o máximo de 10 minutos, após o que a pele deve ser lavada e protegida com filtros solares. Este procedimento deve ser repetido até se obter o resultado local tratado (ALIKHAN, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011) (ESTUDO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO BROSIMUM GAUDICHAUDII TRÉCULEM EM INDIVÍDUOS ADULTOS PORTADORES DE VITILIGO, 2014, p. 34)

2.3.3 Luz excimer monocromática

É um tratamento considerado de segunda linha para o vitiligo. Está relacionado ao uso de gás xênon com cloro, em que emite ondas de comprimento de 308 nm, e é uma terapia segura que evita os efeitos colaterais associados à fototerapia difusa.

A luz excimer monocromática tem duas formas de emissão de luz, como o excimer laser e a lâmpada excimer. A primeira emite luz coerente diretamente sobre a pele lesionada, e a segunda tem emissão de luz incoerente e não direcional, e é usada para o vitiligo generalizado.

Estudos demonstraram que o laser e a luz excimer apresentam eficácia muito satisfatória, quando é associada com corticosteroides, inibidores da calcineurina e análogos da vitamina D difusa (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

2.4 Tratamento Psicológico

2.4.1 Terapia cognitivo-comportamental

A doença do vitiligo é uma dermatose crônica, na qual os seus sintomas são manchas acromicas que atingem a pele do indivíduo. Além desse sintoma físico, também atinge tragicamente a qualidade de vida dos doentes. Ocorre um prejuízo psicológico devastador, atingindo a qualidade de vida, a autoestima e os relacionamentos sociais. Assim, os pacientes devem ter um acompanhamento psicológico, do que apenas um acompanhamento farmacológico. A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é uma terapia já utilizada por psicólogos, que consiste em uma abordagem psicoterapêutica, capaz de auxiliar no tratamento de pacientes dermatológicos.

Segundo Azambuja (2000), “um ser humano cujos antigos fragmentos atuam em conjunto e precisam ser analisados de forma integrada”. Isso nos mostra que antes o ser humano era visto de forma fragmentada perante a medicina, hoje, essa concepção já vem sendo desconstruída. Percebendo que o tratamento de uma doença orgânica não está só relacionada apenas à cura, mas também na forma que esses doentes vivem socialmente e consigo mesmo, surgiu uma perspectiva psicossomática. Portanto, nessa linha de pesquisa trouxe consigo a Medicina Comportamental que, em 1977, concretizou-se como novo campo de estudo (HOLDEN, 1980).

A Medicina Comportamental parte de um princípio que o ser humano deve ser avaliado por inteiro, em que a sua saúde não é apenas física, mas também mental. Logo, contribuiu para uma melhor compreensão de saúde e doença, assim integrando uma Análise do Comportamento e das ciências biomédicas, aplicando em uma análise de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação (HOLDEN, 1980; KERBAUY, 2002).

A TCC tem sido utilizada com sucesso no tratamento de portadores de doenças dermatológicas, incluindo o vitiligo. Esse tipo de terapia psicológica pode ajudar pacientes dermatológicos a: entrar em acordo com sua condição; explorar as opções de tratamento e facilitar a tomada de decisões; analisar as dificuldades que enfrentam devido à sua condição e discriminar fatores que mantêm essas dificuldades; trabalhar pensamentos desadaptativos; identificar estratégias de enfrentamento úteis e eficazes; adquirir e aperfeiçoar habilidades de interação social; e lidar com a ansiedade antecipatória e a depressão (Papadopoulos, 2005) (PSICODERMATOLOGIA E ABORDAGEM

A partir de muitas observações e pesquisas para analisar os efeitos psicológicos que exercem sobre as condições corporais, surgiu também na década de 70, outro novo campo de pesquisa, chamada Psiconeuroimunologia (PNI). A PNI é voltada para o estudo do sistema fisiológico (em especial, o nervoso, o endócrino e o imunológico) como aspectos psicológicos e órgãos do corpo (AZAMBUJA, 2000).

A PNI é baseada na depressão imunológica através do estresse psicossocial. Em que a diminuição da eficiência do sistema imune, aumenta os riscos de desenvolver doenças dermatológicas. (MAIA, 2002; AZAMBUJA, 2000).

Na década 80, mais um campo de pesquisa foi desenvolvido para tratar pacientes dermatológicos com um ser integral, denominado Psicodermatologia. Logo intensificando ainda mais o estudo da relação da emoção com a pele. Essa área integra o estudo da Medicina com a Psicologia, promovendo um melhor entendimento sobre doenças dermatológicas e seus efeitos psicossociais (DIAS, 2005; HOFFMANN, ZOGBI, FLECK, & MÜLLER, 2005; LUDWIG ET AL., 2008A; PAPADOPOULOS, 2005).

2.5 Outros Tratamentos

2.5.1 Pseudocatalase

Os pacientes com vitiligo apresentam redução da enzima pseudocatalase. Logo foram estudadas formulações tóxicas que contêm pseudocatalase e associaram com a fototerapia (UVB-NB), que irá ativar essas enzimas. Estudos em adultos demonstraram que a fototerapia isolada tem uma melhor resposta do que associada ao pseudocatalase. Porém em crianças os resultados foram mais satisfatórios. Em 66 de 71 pacientes demonstraram uma repigmentação de

75%, nas lesões da face e pescoço (BAKIS-PETSOGLOU, 2009; LEGUAY, 2009; WITTAL, 2009; SCHALLREUTER, 2008).

Esse tratamento demonstrar ser seguro e com poucos efeitos colaterais, como prurido, sudores e queimaduras associadas à fototerapia. Entretanto precisa ter um acompanhamento futuro para avaliar sua eficácia (MIRANDA, 2014).

2.5.2 Kelina

A Kelina é usada como tópica na associação à terapia de UVA, pois o uso oral é hepatotóxico. Estimula a melanogênese e a proliferação de melanócitos *in vitro*. É composta da classe furanocromonase e é para vasodilatador nas coronariopatias. A sua terapia requer altas doses de UVA por longo período de tempo. Antes da exposição solar é indicada a aplicação da kelina. É uma terapia segura (SARACENO, 2009; LEONE, 2011; PACIFICO, 2011).

2.5.3 Afamelanotide

É uma nova droga com análogos de hormônio estimulador dos melanócitos, denominado afamelanotide, de uso subcutâneo. Tem resultados significativos na repigmentação das lesões. Usada em pacientes portadores de portadores de protoporfiria eritropoiética e erupção polimorfa à luz, para evitar câncer. Apresenta poucos efeitos colaterais como náusea e cefaleia de curta duração (BARNETSON, 2006).

Considerações Finais

O vitiligo é uma doença de surgimento complexo, na qual muitas teorias foram criadas para tentar explicar sua etiologia com base de estudos e análises do organismo dos pacientes com essa enfermidade. Diversos fatores estão envolvidos como: fatores genéticos, imunológicos, químico e neural. Mas todos com o mesmo princípio de predisposição genética. As condições da vida estressante de uma cidadã do mundo moderno, afetam diretamente o nosso sistema imunológico e doenças dermatômicas (como o vitiligo), podem desenvolver com esse abalo imunológico. Principalmente se o indivíduo tiver uma modificação genética, em que os seus efeitos podem aparecer por causa de algum estímulo, como forte radiação solar, estresse oxidativo e excessos contatos com substâncias químicas (como derivados de fenol).

A doença consiste em lesões despigmentadas que começam a surgir na camada epidérmica da pele e apresenta avanços durante o tempo, podendo ser lenta ou rápida, dependendo do tipo de vitiligo. E para cada tipo e seus subtipos existem tratamentos específicos.

Esses trabalhos mostram que atualmente no mercado existem vários tratamentos para o vitiligo e apresentam o mesmo propósito que é repigmentar a pele e não estabilizar o desenvolvimento das lesões. Os tratamentos não são feitos de forma isoladas, eles são associados entre eles. Porém nada garante que o paciente recupere sua pigmentação total. Dependem muito de como o organismo do paciente irá reagir a terapia. Estudos constatam a eficácia de cada terapia e há muitas variações do índice de respostas favoráveis. As pequenas lesões como na face e pescoço reagem de forma favoráveis aos tratamentos.

A grande descoberta desse trabalho foi que além do vitiligo atingir fisicamente os pacientes, ele também atinge severamente o psicológico. Deve-se ter um acompanhamento psicológico desde o início do diagnóstico, pois além de sofrer com a doença física,

a sociedade os condenam por apresentarem uma condição de não normalidade que ela mesmo impôs, principalmente com as suas indústrias da moda. Eles acabam afastando o indivíduo do convívio social e assim isolando-o dos relacionamentos sociais. Além de desenvolverem uma doença orgânica, acabam desenvolvendo também abalos psicológicos como a depressão.

Existem tantos tratamentos para o vitiligo que sem um acompanhamento de um psicólogo, esse tratamento não terá nenhuma utilidade, pois o emocional atinge diretamente todo o funcionamento do organismo. Assim o sistema imunológico sofre um abalo e o enfraquece. Logo os indivíduos serão mais propícios a desenvolverem efeitos colaterais que os tratamentos existentes apresentam.

Conclui-se que não existe cura para o vitiligo, mas sim, uma melhor maneira de pigmentação das lesões, reduzindo as manchas branqueadas da pele do paciente. Muitos fatores interferem na escolha do melhor tratamento, na sua eficácia, e também os valores (preços) que cada tratamento possui. Pois são tratamentos caros.

Referências Bibliográficas

ANTELO, Daniela Pereira. **VITILIGO: ANÁLISE DEMARCADORES LINFOCITÁRIOS E DO “CUTANEOUS LYMPHOCYTE ANTIGEN” (CLA)**. 2006. 185 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Ufrj, Rio de Janeiro, 2006.

ANTELO, Pereira; FILGUEIRA, Lima; CUNHA, José Marcos T. Aspectos imunopatológicos do vitiligo. **Med Cutan Iber Lat Am**, Rio de Janeiro, p.125-136, 2008.

CORREIA, Karyne Mariano Lira. **PSICODERMATOLOGIA E ABORDAGEM COGNITIVO COMPORTAMENTAL: CONTRIBUIÇÕES PARA O ENFRENTAMENTO DO VITILIGO**. 2011. 139 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Psicologia, Psicologia da Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo, 2011.

DEMARTOLÓGIA, Portal da Sociedade Brasileira de. **VITILIGO**. 2009. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/doencas/vitiligo/>>. Acesso em: 14 set. 2016.

LUZ, Lorena Lopes da; SANTOS, Solivâne Limados; PARTATA, Anette Kelsei. **VITILIGO E SEU TRATAMENTO**. **Revista Científica do Itpac**. Araguaína jul. 2014.

MACEDO, Ana Carolina Brandt de et al. Efeitos da aplicação do L.A.S.E.R. HeNe do ultravioleta B no vitiligo. **Fisioter Mov**. Curitiba, p. 481-488. set. 2012.

MAYER, Dr Gene. **IMUNOLOGIA – CAPÍTULO NOVE CÉLULAS ENVOLVIDAS NAS RESPOSTAS IMUNES E NO RECONHECIMENTO DO ANTÍGENO**. Disponível em: <<http://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-port-chapter9.htm>>. Acesso em: 9 set. 2016.

MENEZES, A. F. et al. PROSPECÇÃO DE PATENTES ENVOLVENDO FÁRMACOS SINTÉTICOS E NATURAIS PARA TRATAMENTO DE VITILIGO. **Revista Gestão Inovação e Tecnologia**, Sergipe, v.6, n. 3, p.3356-3366, 27 set. 2016. Universidade Federal de Sergipe. <http://dx.doi.org/10.7198/s2237-072220160003009>.

MENEZES NETO, Amélia Tereza et al. **VITILIGO: O PROBLEMA QUE NÃO ESTÁ APENAS NA PELE**. **Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico**, v. 1, n. 2, p.250-288, dez. 2015

MEOTT, Carolina Degen et al. USO DA LUZ DE WOOD NO DIAGNÓSTICO DE NEVO ACRÔMICO E VITILIGO. **Revista da Spdv**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 72, p.143-146, dez. 2013.

MIRANDA, Amanda Rodrigues. **ESTUDO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO BROSIMUM GAUDICHAUDII TRÉCUL EM INDIVÍDUOS ADULTOS PORTADORES DE VITILIGO**. 2014. 128 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Goiás Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2014.

NETO et al. QUADRO EXTENSO DE VITILIGO VULGAR DISSEMINADO EM MENOR PRÉ-ESCOLAR. **Revista Eletrônica do Cesva**, Valença, v. 1, n. 1, p.196-200, ago. 2008.

ROSA, Eliane Cristina; NATALI, Maria Raquel Marçal. VITILIGO: UM PROBLEMA QUE NÃO PODE PASSAR EM BRANCO. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 2, n.1, p.119-126, abr. 2009.

STEINER, Denise et al. VITILIGO. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, p. 335-351. jun. 2004.

UNIFAE, Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino Fae São João da Boa Vista-. **Saiba mais sobre Vitiligo**. 2009. Disponível em: <<http://posunifae.com.br/noticias/627/saiba-mais-sobre-o-vitiligo>>. Acesso em: 14 set. 2016.

VIZANI, Ricardo Oliveira et al. O VITILIGO: UMA DOENÇA ORGÂNICA E PSÍQUICA. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research-Bjscr**, Minas Gerais, v. 6, n. 3, p.40-46, maio 2014.