

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

Jeane Oliveira da Silva

Aspectos Imunopatológicos do Vitiligo

Rio de Janeiro

2012

Jeane Oliveira da Silva

Aspectos Imunopatológicos do Vitiligo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica Joaquim Venâncio como requisito parcial para a aprovação no curso técnico em nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Flávia Coelho Ribeiro

Rio de Janeiro

2012

Jeane Oliveira da Silva

Aspectos Imunopatológicos do Vitiligo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em / /

BANCA EXAMINADORA

(Dra. Flávia Coelho Ribeiro – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Dr. Paulo Roberto Soares Stephens – FIOCRUZ / IOC)

(Dra. Selma Majerowicz – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

Dedico este Trabalho aos meus pais Jairo e Leci.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que é o motivo da minha existência.

Agradeço aos meus pais pelo amor, carinho e apoio que sempre me deram. E ainda pelo incentivo aos estudos e a ter coragem para seguir os meus sonhos.

Agradeço aos meus amigos e a todos os professores da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, em especial, meus amigos Anderson e Samara.

Agradeço a minha orientadora Flávia, pela ajuda para que esse trabalho fosse concluído e toda sua gentileza e carinho.

RESUMO

As doenças autoimunes ocorrem quando existem falhas na autotolerância, que é a capacidade do sistema imune em distinguir o que é ou não próprio. Geralmente as falhas ocorrem quando há uma interrupção na manutenção dos mecanismos atuantes no controle das células T, células B ou ambas, permitindo o ataque do sistema ao próprio indivíduo. Diabetes *mellitus*, esclerose múltipla, lúpus eritematoso e vitiligo são exemplos dessas doenças. O vitiligo atinge cerca de 1% da população mundial, sem distinção de gênero, raça, faixa etária ou posição social. Nessa doença, os melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina, pigmento que dá cor à pele, são destruídos. Assim, a diminuição do número de melanócitos na epiderme gera manchas hipocrômicas na pele, principalmente em regiões mais expostas, como a face, pescoço, dorso das mãos e punhos, o que pode levar, dentre outros, a problemas psicossociais. Indivíduos com vitiligo podem ser vítimas de algum tipo de discriminação. A patogênese do vitiligo ainda é desconhecida, mas existem teorias que tentam explicar sua possível causa, dentre elas a causa autoimune é considerada a mais plausível devido a associação do vitiligo com outras doenças autoimunes, o papel das células T na eliminação dos melanócitos, a presença de anticorpos contra antígenos de superfície de melanócitos na maioria dos pacientes, entre outras observações. Este trabalho visa estudar o mecanismo de autotolerância, tendo como falha a geração de doenças autoimunes, em especial, o vitiligo; abordando a imunopatologia da doença e sua repercussão na vida social e psicológica.

Palavras-chave: Autoimunidade. Imunopatologia. Vitiligo.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 Mecanismos de seleção positiva e negativa no timo.....	16
Ilustração 2 Disposição das células da pele	20
Ilustração 3 Demonstração da distribuição da melanina através dos melanossomos.....	21
Ilustração 4 Distribuição simétrica da despigmentação no vitiligo generalizado.....	23
Ilustração 5 Distribuição das lesões no vitiligo focal.....	23
Ilustração 6 Gráfico sobre Queixas de pacientes relacionadas ao vitiligo.....	32

LISTA DE SIGLAS

MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
TCR	Receptor de Células T
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IL	Interleucina
KDa	Quilodalton
TRP-1	Proteína Relacionada à Tirosinase 1
TRP-2	Proteína Relacionada à Tirosinase 2
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
HLA-DR	Antígeno leucocitário Humano DR
CLA	Antígeno Linfocitário Cutâneo
NK	<i>Natural Killers</i> (Matadoras Naturais)
UV-B	Radiação Ultravioleta B
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor β</i> (Fator β Transformador do Crescimento)
INF	Interferon
A.C.	Antes de Cristo
AIDS Adquirida)	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 AUTOTOLERÂNCIA E POSSÍVEIS FALHAS	13
3 ETIOPATOGENIA DO VITILIGO	19
3.1 IMUNIDADE HUMORAL AOS AUTOANTÍGENOS NO VITILIGO.....	23
3.2 RESPOSTA CELULAR AOS AUTOANTÍGENOS NO VITILIGO.....	25
3.2.1 Participação da célula T.....	25
3.2.2 Participação de outras células.....	26
3.3 CITOCINAS.....	27
4 ASPECTOS PSICOSSOCIAIS	29
5 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é responsável pela defesa do organismo diante de microrganismos patogênicos. Ele compreende um conjunto de órgãos (timo, baço, linfonodos, medula óssea, etc), células de defesa (macrófagos, linfócitos, entre outras), anticorpos, outras moléculas e todo um maquinário favorável à proteção do indivíduo que participam da manutenção do equilíbrio do organismo (SOUZA et al., 2010). Entretanto, pode haver alguma alteração que prejudique a manutenção da homeostase, gerando quadros de imunodeficiência, hipersensibilidade, ou ainda doenças autoimunes (ROITT et al.,2003).

A ação contra o antígeno causador de patogenia, em alguns momentos, pode levar a uma resposta imunológica exacerbada, ou seja, no momento de agir contra o patógeno, o sistema imune o destrói, mas também causa lesões ao próprio organismo, ou então, o sistema reconhece suas células como estranhas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Na formação dos receptores específicos para os linfócitos, todos os indivíduos possuem os mesmo genes, mas a seleção das sequências de genes é realizada de forma aleatória. Desse modo, podem surgir linfócitos com receptores para antígenos próprios, conhecidos como linfócitos autorreativos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Para corrigir este problema, o sistema imunológico possui um mecanismo chamado autotolerância, que é a capacidade do sistema imune em distinguir o que é ou não próprio. Esta é uma propriedade fundamental para o bom funcionamento do sistema (SOUZA et al., 2010).

Na resposta imunológica normal, o encontro de um linfócito com um antígeno não-próprio estimula a proliferação e diferenciação deste linfócito para que, na próxima exposição ao antígeno, a resposta imunológica seja mais rápida (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Já na autotolerância, os linfócitos autorreativos passam por processos para evitar sua reação com os antígenos próprios. Nestes processos, o linfócito pode não responder com sua função, pode sofrer deleção, ou então, uma edição em seus receptores, perdendo sua especificidade para o autoantígeno. Normalmente, os indivíduos são tolerantes a antígenos próprios (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Quando há alguma falha na autotolerância pode haver uma reação imunológica contra os próprios antígenos, conhecida como autoimunidade. Geralmente as falhas ocorrem quando há uma interrupção na manutenção dos mecanismos atuantes no controle das células T, células B ou ambas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Na autoimunidade, são geradas

doenças conhecidas como autoimunes. A perda da tolerância é um processo multifatorial influenciado tanto por fatores extrínsecos quanto intrínsecos (SOUZA et al., 2010).

A tolerância imunológica possui um papel importantíssimo na saúde dos indivíduos. Para que uma doença autoimune ocorra é necessária uma ruptura na homeostase, normalmente mantida pelo sistema imunológico, que é capaz de reconhecer mais de 25 milhões de antígenos diferentes. A ocorrência de doenças autoimunes não deve ser tratada como algo natural, precisa de atenção (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008).

Dentre algumas doenças autoimunes pode-se citar: diabetes *mellitus*, esclerose múltipla, lúpus eritematoso e vitiligo

O vitiligo é uma das dermatoses de maior incidência com cerca de 1% da população mundial sendo portador da doença. Pode ocorrer em ambos os sexos e etnias, a doença ocorre mais frequentemente na faixa etária de 10 a 30 anos (BUDEL et al., 2006). (BELLET; PROSE, 2005).

A patogênese da doença ainda é desconhecida, mas existem teorias que tentam explicar a possível causa da doença (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008). Porém, dentre todas, a teoria autoimune é considerada a mais plausível (BELLET, PROSE, 2005).

É comum doenças autoimunes estarem associadas. O vitiligo está associado à tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico, anemia perniciosa, artrite reumatóide, alopecia areata; corroborando então a hipótese autoimune (BUDEL et al., 2006).

Pode haver divergências no diagnóstico do vitiligo devido a semelhança com outros distúrbios de hipopigmentação como, pitíriase alba, hanseníase, piebaldismo, entre outros. Para diferenciar o vitiligo de outras dermatoses, deve-se observar as lesões, pois no vitiligo há despigmentação completa com as bordas bem delimitadas. Também pode ser utilizada a lâmpada de Wood, útil para a caracterização da extensão da lesão, que é completa no vitiligo (BELLET; PROSE, 2005). Biópsias são raramente utilizadas para o diagnóstico (SILVA et al., 2007).

Nessa doença, os melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina, pigmento que dá cor à pele, são destruídos. A destruição dos melanócitos gera manchas hipocrômicas na pele, principalmente em regiões mais expostas, como a face, pescoço, dorso das mãos e punhos (BUDEL et al., 2006).

Anticorpos contra antígenos de superfície dos melanócitos são encontrados em cerca de 80% dos pacientes com vitiligo, os quais são citotóxicos para os melanócitos normais, levando-os a morte celular (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008).

Outros fatores são considerados como desencadeadores para a doença como estresse físico e emocional, exposição solar intensa, traumas mecânicos e substâncias químicas derivadas do fenol. Acredita-se também que há uma predisposição genética para o vitiligo. Provavelmente é uma doença poligênica, em que há a participação de vários genes. Aproximadamente 20% dos pacientes com vitiligo têm pelo menos um parente de primeiro grau com a doença (STEINER et al., 2004).

O vitiligo é caracterizado pela pouca quantidade de sintomas. O principal sintoma observado é a presença de manchas na pele. Em geral, não representa grandes ameaças à integridade física do portador da doença. Alguns médicos e estudiosos consideram a doença apenas como uma questão de estética, muitas vezes desqualificando outros efeitos que possa ter. Mas essas manifestações clínicas são altamente perceptíveis gerando frequentes casos de constrangimento em seus portadores

A pele é o maior órgão do corpo humano e de maior visibilidade, sendo sua camada mais externa, cuja função principal é a proteção física contra ameaças externas, considerada a primeira barreira de proteção. Quando um dano aflige a pele, percebe-se notoriamente, o que pode levar à diminuição da autoestima do portador da doença (PARSAD; DOGRA; KANWAR, 2003).

Assim, além dos efeitos imunopatológicos, a doença também pode ser um fator para o aparecimento de problemas psicossociais, pois pacientes com vitiligo podem ser vítimas de algum tipo de discriminação social (STEINER et al., 2004).

Na Índia, por exemplo, o vitiligo é considerado um dos três principais problemas médicos, juntamente com a hanseníase e a malária. Também se associa o vitiligo a crenças religiosas sobre reencarnação, onde se acredita que seja uma consequência de ações de uma vida anterior. E ainda, mulheres jovens com esta doença podem não se casar, ou aquelas que são casadas e adquirem após o casamento podem se divorciar (PARSAD; DOGRA; KANWAR, 2003).

O objetivo desse projeto é estudar os aspectos imunopatológicos do vitiligo, tratando do processo natural de tolerância imunológica, com ênfase na autotolerância, vendo suas possíveis falhas como responsáveis pelo aparecimento de doenças autoimunes.

Para isto, se busca pesquisar a atividade das células de defesa do sistema imunológico, dos anticorpos autorreativos, e o efeito citotóxico. Além do funcionamento dos melanócitos, suas estruturas e possíveis causas da deleção deles no vitiligo.

Estudar também sobre as consequências do vitiligo na qualidade de vida dos portadores da doença. Tratar o vitiligo como uma dermatose de alto potencial destrutivo para a autoestima do portador da doença e sua reação no convívio social.

A metodologia é fundamentada em levantamentos bibliográficos sobre o tema proposto, de modo a permitir revisar a autoimunidade no caso do vitiligo, seu processo patológico e os impactos sociais que ele proporciona. Para isso, foram realizadas pesquisas em dados de livros e buscas em artigos científicos publicados em revistas indexadas no período de 2000-2011 principalmente.

Neste trabalho são abordados os fatores imunopatológicos e psicossociais da doença esquematizados em três capítulos. No primeiro, é explicado o funcionamento do sistema imunológico, mais especificamente a atuação da autotolerância e a maneira como são gerados os linfócitos potencialmente autorreativos, seu controle e seus possíveis mecanismos de evasão do sistema imune gerando as doenças autoimunes.

No segundo capítulo, a abordagem é dada ao viés imunopatológico do vitiligo em si, tratando dos autoanticorpos, dos linfócitos B, de outras células presentes durante a doença. Também aborda a estrutura dos melanócitos, suas funções e uma melhor classificação do vitiligo.

A face psicossocial da doença está no terceiro capítulo em que são demonstradas as reclamações de pacientes sobre a ação da doença e sua qualidade de vida, e o papel do estresse sobre o curso da doença. Trata-se a doença com um elevado potencial autodestrutivo para a vida do paciente.

Tendo em vista tais características da doença, é importante estudá-la para melhor conhecimento de suas causas, seus efeitos e sua influência na segregação social, contribuindo para a saúde pública, no intuito de incentivar pesquisas nessa área para favorecimento dos portadores da doença.

2 AUTOTOLERÂNCIA E POSSÍVEIS FALHAS

Autotolerância é uma propriedade fundamental do sistema imunológico, definida como a capacidade de não responder aos antígenos próprios. Antígenos são quaisquer substâncias que podem se ligar especificamente a um anticorpo ou receptor de antígeno de célula T. No caso, antígenos próprios são essas substâncias presentes no interior do organismo humano. Normalmente, os indivíduos são tolerantes aos próprios antígenos porque os linfócitos auto-reativos são destruídos, inativados ou perdem sua função (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

O sistema imunológico tem como característica marcante a especificidade. Os linfócitos são específicos para cada antígeno, por meio dos receptores, que são produtos de genes formados por recombinação aleatória. Assim, a probabilidade da geração de linfócitos com receptores específicos para antígenos próprios aumenta. Todos os indivíduos dispõem de um potencial para essa ocorrência tendo em vista a gama de diferentes recombinações possíveis para os genes (ROITT et al., 2010).

São denominados linfócitos auto-reativos aqueles que apresentam receptores específicos para antígenos próprios. Os linfócitos são originados da medula óssea através de progenitores linfóides. Morfologicamente, são células pequenas e arredondadas com núcleo esférico, na maioria dos casos. E são divididos em duas linhagens: linfócitos B e linfócitos T (ROITT et al., 2010).

A autotolerância utiliza mecanismos para evitar a ativação e maturação de linfócitos potencialmente auto-reativos, pois é necessário impedir a circulação desses linfócitos no organismo (SOUZA et al., 2010).

Os linfócitos B, quando ativados, se diferenciam em plasmócitos que são responsáveis pela secreção de anticorpos na própria medula. Já os linfócitos T, ou células T precisam migrar para o timo, onde se diferenciam em linfócitos T CD8 + ou citotóxicos, que atuam na morte de células infectadas, e linfócitos T CD4+ ou auxiliares, atuantes na ativação de outras células e coordenação da resposta imunológica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Após a formação na medula, somente os precursores das células T migram para o timo, onde sofrerão modificações sequenciais intensas, passando por estágios de diferenciação até que sejam formados os linfócitos T. No caso dos linfócitos B, na própria medula são verificados aqueles que possuem especificidade para antígenos próprios. Assim, podem ser eliminados ou sofrer edição nos seus receptores, apresentando uma nova especificidade antigênica (SOUZA et al., 2010).

O timo é um órgão que possui por dois lobos. Está situado no mediastino anterior. Cada lobo é dividido em múltiplos lóbulos por septos fibrosos e cada lóbulo consiste em um córtex externo e uma medula interna. O córtex contém uma grande quantidade de linfócitos T, enquanto a medula, uma população mais esparsa de linfócitos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Antígenos externos quando entram em contato com o organismo são capturados e transportados para os órgãos linfóides secundários, como baço, linfonodos e tecidos linfóides mucosos. Nos órgãos linfóides primários, normalmente, esses antígenos não são encontrados. No timo e medula, existem antígenos próprios em altas concentrações. As proteínas próprias são processadas e apresentadas pelas células apresentadoras de antígenos via MHC (complexo principal de histocompatibilidade) para os linfócitos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Na fase inicial de maturação, os timócitos, linfócitos T em estágio de desenvolvimento, se proliferam. A seguir, há um rearranjo de receptores TCR (Receptores de Células T), expressão de moléculas na superfície celular como CD4, CD8, CD3 e TCR. À medida que ocorre a maturação, estes migram do córtex para a medula tímica. Assim, os timócitos interagem mais com o microambiente do timo, e essa interação é fundamental para a proliferação celular, expressão de moléculas de superfície e a criação do repertório de receptores (SOUZA et al., 2010).

Os timócitos que expressam bem os receptores TCR passam por uma seleção, dividida em seleção positiva e seleção negativa. A seleção positiva se baseia na avidéz da ligação TCR ao MHC, permitindo que os timócitos de receptores que conseguem interagir com o MHC sobrevivam (Letra A da ilustração), e os que não conseguem realizar essa ligação, sofram apoptose (Letra C da ilustração 1). A seleção positiva também restringe a ligação ao MHC, garantindo a especificidade das células T CD8⁺ para MHC de classe I, e as células T CD4⁺ para MHC de classe II (SOUZA et al., 2010).

Na seleção negativa, os timócitos cuja ligação com o MHC é muito forte, são eliminados também para evitar a ocorrência de linfócitos autorreativos (Letra B da ilustração 1). Os timócitos podem morrer por apoptose, conhecida como deleção clonal ou sofrer uma edição em seus receptores. Entretanto, nem todos os timócitos com alta afinidade para autoantígenos conseguem ser destruídos pela seleção negativa. Alguns de alta e média afinidade conseguem sobreviver, levando à geração de células denominadas células T regulatórias (SOUZA et al., 2010).

Ao final desse processo, por volta de 3 a 5% dos timócitos conseguem chegar à fase de linfócito T maduro, pois ao longo da maturação em torno de 95% dos timócitos morrem por apoptose (SOUZA et al., 2010).

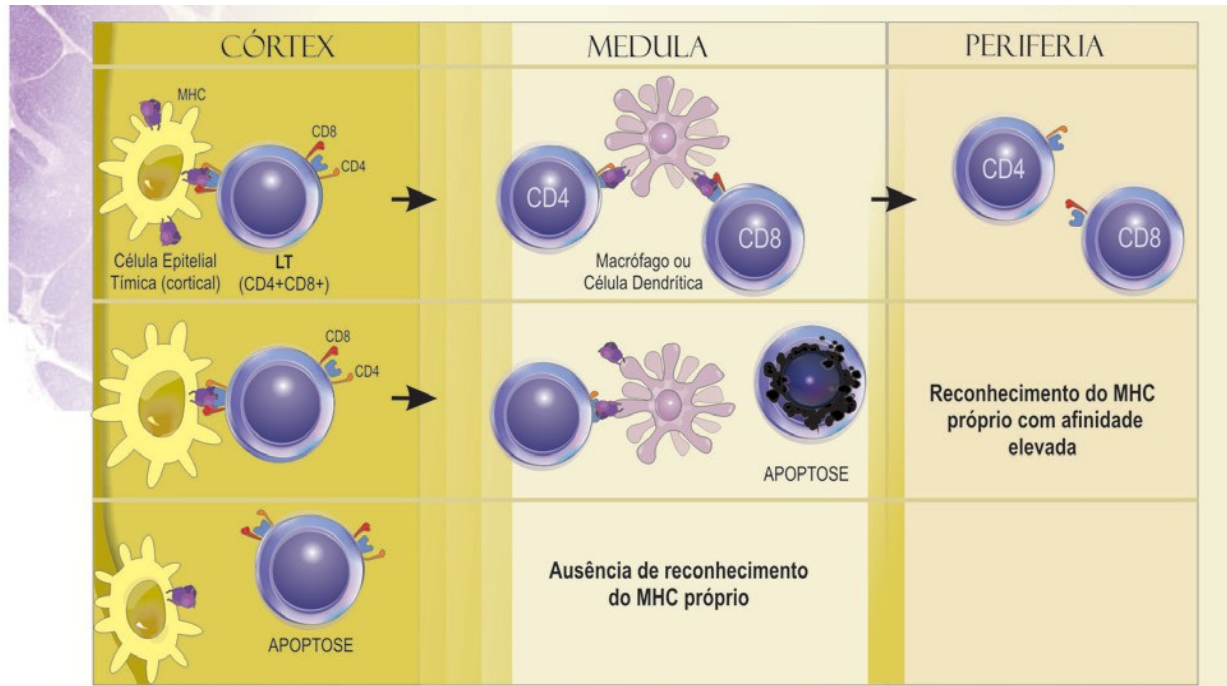


Ilustração 1 - Mecanismos de seleção positiva e negativa no timo

Fonte: SOUZA et al., 2010

A autotolerância das células T ocorre principalmente no timo. Entretanto, nem todos os linfócitos potencialmente autorreativos conseguem ser eliminados. Alguns deles podem evadir das barreiras do sistema imunológico direcionando-se para órgãos periféricos. Por isso, a autotolerância é mantida nas células T tanto por mecanismos periféricos como centrais, agindo sobre os linfócitos no timo e em outros órgãos (SOUZA et al., 2010).

A tolerância imunológica periférica se dá nos linfócitos que evadiram da seleção negativa e migraram para os tecidos periféricos. Ao entrar em contato com os antígenos próprios, os linfócitos autorreativos sofrem ação de mecanismos como: deleção, inibição ou supressão (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

A diminuição de reconhecimento imunológico pode ser dar por meio da barreira física que existe entre os Linfócitos T e os antígenos. Ou então quando os níveis de antígenos são insuficientes para ativá-lo. Além da necessidade de co-estimuladores para a ativação. Essa falha na ativação pode levar o linfócito a anergia, não-responsividade funcional e também pode levar à morte celular. A morte por apoptose ocorre através de uma molécula denominada

Fas e seu ligante FasL, que é um membro da família de receptores do fator de necrose tumoral (TNF). O aumento do ligante FasL induz a apoptose pela via de ativação da molécula Fas, por meio de uma cascata de cisteínas proteases intracelulares. Algum defeito na sinalização das vias permite o crescimento de uma população de linfócitos T autorreativos resistentes (SOUZA et al., 2010).

As células T regulatórias têm sido um fator de mais estudo durante os últimos anos, evidenciando a importância do seu papel na manutenção da tolerância periférica (BORREGO et al., 2007). Elas têm função de suprimir as respostas imunes. Podem secretar citocinas imunossupressoras como a interleucina 10 (IL-10) que inibe a função de macrófagos e células dendríticas; então podem bloquear a ativação e função efetora de outras células T (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Na resposta imunológica, além do reconhecimento do antígeno pelo linfócito específico, é necessária a introdução de co-estimuladores. Na ausência destes, a resposta se torna mais ineficaz. Nos linfócitos T existe uma molécula de um co-estimulador CD28, cuja função é terminar respostas das células T e nas células apresentadoras de antígenos a família B7 dos co-estimuladores CD80 e CD86. A interação entre essas moléculas permite uma ligação mais eficaz. Quando algum patógeno penetra no organismo, há um aumento da expressão de B7 pela célula apresentadora que estimula a produção de IL-2 pelo linfócito T. Uma diminuição de B7 dificultaria a ativação desses linfócitos (SOUZA et al., 2010).

Em determinadas condições, as células apresentadoras de antígenos podem expressar uma molécula conhecida como CTL-4 que compete com CD28 pelos coestimuladores B7. A molécula CTL-4 tem mais afinidade pelo CD28 da superfície dos linfócitos que a molécula B7. Sendo que a CTL-4 tem ação inibitória, agindo na apoptose dos Linfócitos T, fornecendo sinais que anulam os efeitos dos sinais disparados pelos TCR (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Existem várias células imunorreguladoras atuando na tolerância periférica através da produção de citocinas imunossupressoras como IL-4 e IL-10. Algumas alterações bioquímicas e genéticas também são realizadas para diminuir a capacidade do linfócito em responder. A atuação dos mecanismos de supressão não é apenas relevantes para controle da autoimunidade como também em processos alérgicos, ocorrência de tumores, entre outros (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

O processo de autotolerância também se dá nas células B e pode exercer um papel importante na prevenção de respostas de autoanticorpos. A regulação dos linfócitos B autorreativos se dá semelhantemente a regulação dos linfócitos T (ROITT et al., 2010).

Quando as células B imaturas reconhecem os antígenos próprios em altas concentrações na medula, elas reativam seus genes RAG1 e RAG2 e passam a expressar uma nova cadeia de Ig, editando assim seus receptores. Dessa maneira, a reatividade é evitada, mas se a edição falhar, as células B também podem ser eliminadas por apoptose (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Os linfócitos B também expressam um receptor de quimiocina CXCR5 que leva as células B naïves¹ para os folículos linfóides. O reconhecimento de antígeno diminui a expressão de CXCR5. Fora dos folículos linfóides, os linfócitos B autorreativos não recebem os sinais necessários para sua sobrevivência e morrem. Podem ser destruídos também ao entrar em contato com células T auxiliares pelo FasL nas células T que atraem Fas nas células B (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008).

Apesar de todos os mecanismos imunológicos na manutenção da tolerância ao próprio, erros podem ser ocorrer, gerando um processo chamado de autoimunidade. Essas falhas podem dar origem a doenças conhecidas como autoimunes, que se diferem em suas causas e formas de atuação de acordo com a falha ocorrida (ROITT et al., 2010).

As doenças autoimunes tendem a ser crônicas e geralmente progressivas. Isso se dá porque as reações imunológicas contra antígenos podem lesionar os tecidos, e, assim liberar também outros antígenos teciduais, o que permite a ativação de outros linfócitos específicos e pode exacerbar o efeito da doença (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008).

Existe uma tendência para que mais de um distúrbio autoimunológico aconteça no mesmo indivíduo. Isso se dá porque doenças autoimunes estão correlacionadas. E geralmente elas se agregam em indivíduos da mesma família, o que corrobora a ideia de uma predisposição genética para essas doenças. Juntamente a isto está a correlação com o MHC. As doenças autoimunológicas são dependentes das células T e a maioria das respostas imunológicas de células T é restrita ao MHC (ROITT et al., 2010).

As doenças autoimunes podem ser sistêmicas ou órgão-específicas. Sistêmicas são aquelas que causam lesões generalizadas, não estão restritas a um só órgão, espalham-se pelos tecidos, na qual os autoanticorpos apresentam ampla reatividade. Nas doenças órgão-específicas um único órgão é o alvo de ataque autoimunológico (ROITT et al., 2010).

As falhas na autotolerância e os mecanismos que ativam os linfócitos autorreativos são questões ainda discutíveis no campo da Imunologia, mas fundamentais para entendimento da patogênese da autoimunidade. As observações *in vitro* e em testes animais permitiram as

¹ Naïves é o termo usado para designar os linfócitos ainda não ativados.

observações da atuação de células, citocinas e anticorpos no processo autoimune (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008).

3 ETIOPATOGENIA DO VITILIGO

O vitiligo é uma dermatose que afeta um número considerável de pessoas. Sabe-se que cerca de 1% da população mundial sofre desta despigmentação gradual da pele, causada pela destruição dos melanócitos. Não há distinção de gênero, etnia ou faixa etária para a ocorrência do vitiligo (LE POOLE et al., 2004). Geralmente a doença começa na infância ou no início da idade adulta. Suas manifestações começam antes dos 20 anos de idade em 50% dos casos, e em 25% dos casos inicia antes dos 14 anos de idade (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

A pele é o maior órgão do organismo humano. Protege o corpo da ação de agentes químicos, físicos e biológicos, e é responsável pela sensibilidade do tato e pelo controle da temperatura corporal. É formada por dois tecidos fortemente unidos que são a epiderme, mais externo e a derme, mais interno (AMABIS; MARTHO, 2004).

A derme é um tecido conjuntivo, rico em fibras protéicas, vasos sanguíneos, terminações nervosas, órgãos sensoriais e glândulas. A epiderme é um tecido epitelial que apresenta um conjunto de células sobrepostas, bem aderidas umas às outras. Na epiderme, também existem as células de Langerhans, células de Merkel e melanócitos (AMABIS; MARTHO, 2004). (Ver Ilustração 2)

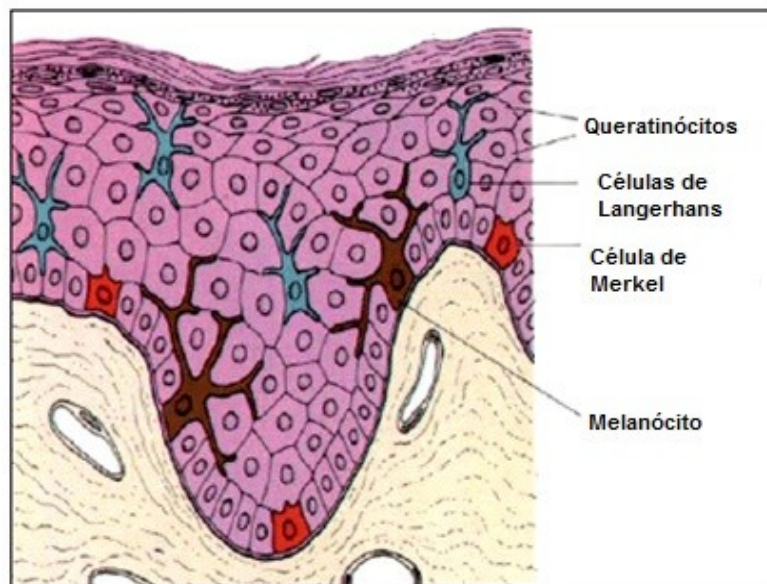


Ilustração 2 – Disposição das células da pele

Fonte: MIOT et al., 2009.

Os melanócitos se originam da crista neural durante a ontogênese. Eles migram do tubo neural para a camada basal da epiderme. Na pele de um adulto, eles constituem de 3 a

5% do total da população de células da epiderme, e podem ser encontrados também na úvea, no epitélio pigmentar da retina do olho e na estria vascular interna do ouvido. Isso explica a relação do vitiligo a defeitos auditivos e oftalmológicos (VAN DEN VIJNGAARD et al., 2001).

Eles são responsáveis pela produção de melanina, um pigmento acastanhado que dá cor a pele e pelos, sintetizada pela enzima chave tirosinase em organelas especializadas chamadas melanossomos. Os melanossomos são prolongamentos dos melanócitos que penetram no interior de células precursoras dos pelos e das células da camada basal e espinhosa da epiderme, liberando grãos de melanina (AMABIS; MARTHO, 2004). (Ver ilustração 3)

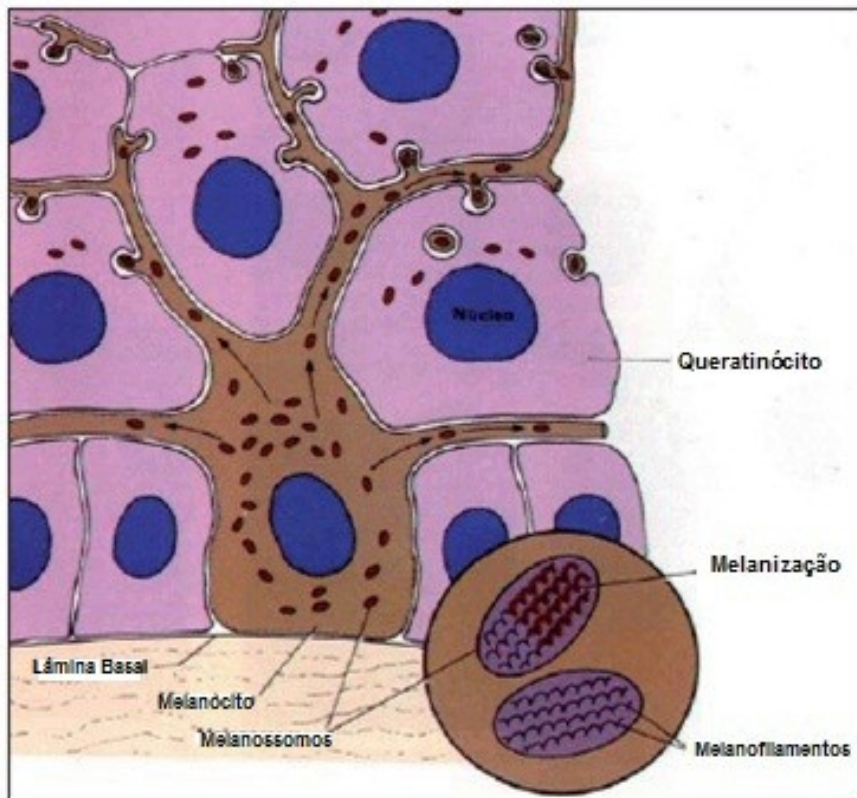


Ilustração 3 - Demonstração da distribuição da melanina através dos melanossomos.

Fonte: MIOT et al., 2009

As diferenças raciais na intensidade da pigmentação não correspondem à densidade de melanócitos, mas às diferenças no número de melanossomos por célula e à quantidade de melanina por melanossomo (VAN DEN VIJNGAARD et al., 2001).

A melanina media a proteção da pele dos efeitos da radiação UV, absorvendo parte dessa radiação e funciona como um limpador dos radicais livres. A exposição à radiação

Ultravioleta (UV) traz maior risco de desenvolvimento de câncer de pele, pelos danos que a absorção de fótons pode causar ao DNA. Os radicais livres de oxigênio podem alterar significativamente as propriedades de proteínas e atrapalhar suas funções no controle e sobrevivência da célula (VAN DEN VIJNGAARD et al., 2001).

No vitiligo, por haver a destruição dos melanócitos a produção de melanina é comprometida e por isso ocorre a despigmentação da pele que se torna mais sensível a radiação UV (VAN DEN VIJNGAARD et al., 2001).

O curso da doença é imprevisível, mas muitas vezes é progressivo, com algumas fases de estabilização da despigmentação. Os sinais clínicos do vitiligo são semelhantes a outras doenças como piebaldismo² e pitíriase alba³, o que pode dificultar o diagnóstico. É fundamental diferenciar o vitiligo de outros distúrbios utilizando métodos que observam características do vitiligo, diferenciando-o de outras dermatoses, como extensão completa da despigmentação e limites das lesões bem demarcados (BELLET; PROSE, 2005).

Existe um método conhecido como Lâmpada de Wood que é capaz de caracterizar a extensão da lesão. A Lâmpada de Wood foi inventada em 1903 por Robert Wood. Essa técnica consiste na emissão de um comprimento de onda longo que passa através de um filtro opaco a todas as luzes, exceto da banda 320nm e 400nm. A fluorescência ocorre quando o tecido absorve o menor comprimento de onda e emite radiações de comprimento de onda maior, geralmente do espectro da luz visível (MANELA-AZULAY et al., 2010).

A melanina da epiderme e derme é capaz de absorver a luz nessa faixa de onda, o colágeno da derme absorve também, mas produz fluorescência devido às ondas de maiores comprimentos. No vitiligo, o emprego da lâmpada de Wood ressalta o colágeno pela menor quantidade de melanina, de modo que a lesão aparece azul brilhante (MANELA-AZULAY et al., 2010).

De acordo com a distribuição das lesões e suas características, classifica-se o vitiligo em: 1) O vitiligo focal que apresenta um número limitado de pequenas lesões difusas. 2) vitiligo segmentar composto por uma assimetria na distribuição das lesões envolvendo segmentos da superfície da pele. 3) O vitiligo não-segmentar correspondendo ao generalizado apresentando múltiplas lesões espalhadas, numa distribuição simétrica (KEMP et al., 2007) (Ver ilustrações 4 e 5).

² O Piebaldismo é uma dermatose rara transmitida geneticamente e apresenta máculas despigmentadas simétricas na pele.

³ A Pitíriase Alba é uma dermatose de causa desconhecida e caracterizada por manchas claras e arredondadas.

Fernandes et al. (2001), considera também na classificação os tipos de vitiligo acrofacial, que acomete as mãos e a face (olhos, nariz, boca, orelhas) e o vitiligo mucoso, prevalente em áreas como lábios, gengivas, mamilos, região genital. Levando em consideração não apenas a distribuição das máculas despigmentadas como sua localização.



Ilustração 4 - Distribuição simétrica da despigmentação no vitiligo generalizado

Fonte: ONGENAE et al., 2002



Ilustração 5 - Distribuição das lesões no vitiligo focal

Fonte: FERNANDES et al., 2001

A etiologia é ainda pouco compreendida, tendo começado a se revelar recentemente. Acredita-se que seja uma desordem multifatorial, tendo implicação no desenvolvimento da doença, o stress, anormalidades neurais, disfunções em receptores, doenças malignas, exposição à luz solar, infecções, algumas drogas, doenças endócrinas e compostos citotóxicos, que podem agir independentemente ou em conjunto (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Ainda assim, a patogênese não é totalmente clara. Mecanismos bioquímicos, processos virais e autoimunes são algumas das hipóteses que tentam explicar a patogênese do vitiligo (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Uma possível deficiência não identificada na produção de fatores de crescimento de melanócitos, algum defeito intrínseco estrutural ou funcional nos neles e fatores genéticos também poderiam ser responsáveis pelo processo de despigmentação (ONGENAE et al., 2002).

A hipótese neural sugere que um acúmulo de substâncias neuroquímicas pode diminuir a produção de melanina, uma vez que os melanócitos podem ser danificados por toxinas liberadas das terminações nervosas. A hipótese bioquímica sugere que metabólitos autotóxicos da síntese de melanina atuam na destruição de melanócitos. Além disso, ocorre um complexo desequilíbrio pelo defeito na defesa contra radicais livres que podem interferir no teor e síntese de melanina. Já a hipótese que considera o vitiligo uma doença autoimune é a mais plausível e possui um acúmulo de dados na literatura que fornecem evidências substanciais que a validam (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

3.1 IMUNIDADE HUMORAL A AUTOANTÍGENOS NO VITILIGO

Os estudos sobre o vitiligo mostraram que a imunidade celular e humoral tem implicação direta no desenvolvimento da doença, mas o seu papel continua a ser investigado. O sangue periférico e a biópsia da pele de pacientes com vitiligo mostram a presença de células mononucleares, várias citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos que podem causar danos aos melanócitos (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Vários anticorpos circulantes são encontrados no soro de pacientes com vitiligo. Alguns deles são específicos para células pigmentares, inclusive para melanócitos. Esses anticorpos estão presentes na circulação em proporção significativa. Mas, ainda não é muito bem elucidado o que induz a formação desses autoanticorpos (KEMP et al., 2007).

De acordo com Sandoval-Cruz et al. (2011), anticorpos anti-melanócitos estão presentes no soro de mais de 90% dos pacientes com nível elevado de despigmentação e em 50% daqueles com lesões mínimas, relacionando possivelmente os autoanticorpos com a extensão da doença.

Oitenta por cento dos pacientes com vitiligo possuem anticorpos circulantes contra antígenos de superfície dos melanócitos, que são citotóxicos para os melanócitos normais e para células de melanoma⁴ *in vivo* e *in vitro* (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008).

Estudos recentes demonstram que os anticorpos do soro de pacientes com vitiligo são comumente direcionados a antígenos com a faixa de peso molecular de 35, 40-45, 75, 90 e 150 kDa. Essa faixa abrange anticorpos tanto para células pigmentares como não pigmentares (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008).

Vários autores consideram a tirosinase, enzima que participa da síntese de melanina, o principal antígeno reconhecido pelos autoanticorpos. Outros antígenos também são reconhecidos como a gp100, proteína da matriz melanossomal e as proteínas relacionadas com a tirosinase, TRP-1 e TRP-2 (VAN DEN WIJNGAARD ET al., 2001).

A TRP1 é encontrada na superfície dos melanócitos. A inoculação de anticorpos monoclonais anti-TRP1 em camundongos induziu a regressão de melanoma e a gerou a despigmentação como no vitiligo (PASSERON; ORTONNE, 2005).

Entretanto, isto não prova diretamente sua implicação na perda dos melanócitos, porque há uma variedade de autoanticorpos reagindo contra múltiplos antígenos não só expressos nas células pigmentadas, como também em outros tecidos (PASSERON; ORTONNE, 2005).

Analisando o perfil das imunoglobulinas no soro de pacientes com vitiligo demonstrou-se que os níveis de IgA e IgG diminuem significativamente enquanto os níveis de IgM não se alteram, o que indica a possível participação de IgA e IgG na atividade da doença (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Os anticorpos IgG anti-melanócitos podem ter um importante papel nessa desordem e induzir danos aos melanócitos *in vitro* pelos mecanismos mediados pelo complemento e citotoxicidade celular dependente de anticorpos. E podem também agir ativamente na estimulação e expressão inapropriada de HLA-DR⁵ e indução de ICAM-1 nos melanócitos e também reforçar a produção de IL-8, que age na quimiotaxia de neutrófilos (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Desta maneira, as moléculas HLA-DR expressas nos melanócitos podem apresentar antígenos para células T CD4⁺ permitindo uma resposta imune e ICAM-1 pode desempenhar

⁴ Melanoma é uma espécie de neoplasia que se instala na pele, originada nos melanócitos. Surge com uma lesão escura que depois aumenta de extensão.

⁵ HLA significa Antígeno Leucocitário Humano. São proteínas que se localizam na superfície de todas as células do organismo. Cada HLA recebe uma nomenclatura que a difere. No caso da HLA-DR é o MHC II.

sua função essencial em reações inflamatórias e imunológicas resultando em toxicidade aos melanócitos (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Descobriu-se também a habilidade dos anticorpos em penetrarem nas células vivas. Ruiz-Argüelles et al.(2007) apud Sandoval-Cruz et al. (2011) realizou uma pesquisa com 15 pacientes com vitiligo constatou que 93% apresentavam nas amostras de soro anticorpos contra uma proteína de 75 kDa, que corresponde ao peso molecular de antígenos de células pigmentares. Os melanócitos foram cultivados com IgG purificada do soro e a apoptose foi induzida e após verificou-se uma proporção elevada de IgG intracelular. O que confirma a hipótese de que anticorpos dirigidos contra antígenos específicos de melanócitos podem penetrá-los e induzir a apoptose.

Ainda não se sabe exatamente porque ocorre a destruição especificamente dos melanócitos e não de outras células, mas se suspeita que seja porque os melanócitos são intrinsecamente mais sensíveis a injúrias imunes que outras células da pele como, por exemplo, queratinócitos ou fibroblastos (KEMP et al., 2007).

Apesar de a resposta humoral estar relacionada a doença, sugere-se que seu papel seja secundário na atividade da doença. Acredita-se que o processo primário na destruição do melanócito seja o efeito citotóxico das células T CD8 + (PASSERON; ORTONNE, 2005).

3.2 RESPOSTA CELULAR AOS AUTOANTÍGENOS NO VITILIGO

3.2.1 Participação das Células T

As primeiras indicações do possível envolvimento das células T na patogênese do vitiligo foram reportadas no vitiligo inflamatório. Trata-se de um dos tipos mais raros de vitiligo, onde as lesões despigmentadas geradas são envolvidas por um aro vermelho proeminente. As investigações histopatológicas da pele periférica às lesões sugeriram o envolvimento dos linfócitos no processo de despigmentação. Estudos imunohistoquímicos mais recentes confirmaram a presença de infiltração de células T e a frequente aposição em melanócitos perilesionais nesse tipo de vitiligo (VAN DEN WIJNGAARD et al., 2001).

A importância do linfócito T CD8+ no vitiligo foi confirmada numa investigação imunohistoquímica *in situ* das amostras de pele perilesional em que a maioria das células T específicas para melanócito eram CD8+, expressavam o CLA (Antígeno Linfocitário Cutâneo) e moléculas citotóxicas efetoras perforina e granzima (VAN DEN WIJNGAARD et al., 2001).

Esse achado tem uma importância particular porque os experimentos *in vitro* indicaram que os melanócitos são sensíveis a apoptose via exocitose de grânulos, mas resistentes a via mediada pelo ligante Fas (VAN DEN WIJNGAARD et al., 2001).

O CLA é uma glicoproteína que interage com a selectina endotelial, expressa pelas células T de memória, facilitando a chegada do linfócito à pele, pois funciona como uma molécula de adesão (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008).

Essa molécula é expressa no momento em que as células T de memória são ativadas. Nas doenças cutâneas inflamatórias, as células T expressam o CLA na superfície e se ligam a E-selectina e P-selectina. Em outros sítios, ligam-se somente a P-selectina e são CLA-negativas. Por isso o CLA age como um marcador das células T de memória na pele além de funcionar como uma molécula de adesão da célula T e o endotélio de vênulas cutâneas pós-capilares (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008).

Outra evidência importante para a imunidade celular na patogênese do vitiligo é a redução do melanoma (LE POOLE et al., 2004). As primeiras observações clínicas indicam que a presença do vitiligo é uma influência favorável para uma sobrevivência média de 5 anos em pacientes com melanoma maligno. Além disso, os estudos baseados na terapia com IL-2 sugerem o papel autorreativo dos linfócitos no vitiligo (VAN DEN WIJNGAARD et al., 2001).

3.2.2 Participação de outras células

Também foram observadas anormalidades em outros tipos de células no vitiligo como macrófagos, células de langerhans e *natural killers* (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Macrófagos CD68⁺ foram encontrados em abundância na derme e não foram encontrados linfócitos B na infiltração celular (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008). Entretanto, alguns outros estudos encontraram infiltração de células B nas lesões da pele com vitiligo (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

As células de Langerhans são células encontradas na epiderme que possuem muitas projeções localizadas entre as outras células epidérmicas. São capazes de reconhecer e destruir agentes estranhos que penetram na pele e alertam o sistema imunológico da presença desses agentes (AMABIS, MARTHO, 2004)

Segundo Antelo, Filgueira, Cunha (2008), elas agem como células apresentadoras de antígenos e ativam as células T no vitiligo, mas não têm um papel ainda definido no curso da doença. Elas contribuem para a interação entre queratinócitos e melanócitos.

As células NK (*Natural Killers*) foram estudadas por alguns autores que não verificaram alterações. Porém outros observaram um aumento na atividade dessas células, que não são consideradas causa direta da doença, mas um fator que age em conjunto a outros (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008).

Le Poole et al. (2004) descrevem uma potencial contribuição das células dendríticas na despigmentação no vitiligo, apesar de não bem esclarecido. Elas foram recentemente reportadas como citotóxicas para células tumorais, por meio dos membros da família TNF que são expressos na membrana da célula. Esses receptores funcionam como indutores de apoptose nos seus alvos.

Ainda se está estudando, mas as observações preliminares suportam este conceito de que os melanócitos são vulneráveis a morte mediada pelas células dendríticas em casos de estresse (LE POOLE et al., 2004).

3.3 CITOCINAS

Os estudos investigativos sobre o vitiligo relatam a presença de citocinas no processo de despigmentação e suas funções. Aumento dos níveis de IL-2R solúvel no soro pode estar associado à atividade da doença, indicando a ativação das células T (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Quando as células T CD4⁺ são ativadas expressam o gene que codifica a molécula da IL-2 e o IL-2R e assim passa a abrigar os receptores em sua superfície. O IL-2R corresponde a um sistema de receptores relacionados a IL-2, que é uma das principais citocinas do sistema imunológico, mediadora de fenômenos de diferenciação e proliferação celular na resposta imune. A terapêutica de algumas doenças é baseada no bloqueio do IL-2R, pois assim agirá contra as células T que estão diretamente ligadas a patologia (ANDRADE; BASTOS, 1995)

No tipo focal de vitiligo, o IL-2R é encontrado especificamente elevado comparado aos tipos segmentar ou generalizado e em pacientes com menos de um ano de duração da doença. E ainda, elevada produção de IL-6, uma citocina que induz a expressão de I-CAM1, facilitando a interação leucócito-melanócito e IL-8, citocina quimiotática para as células mononucleares encontradas em pacientes com vitiligo (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Outro estudo encontrou diminuição nos níveis de TGF- β (Fator de Transformação de Crescimento β), que podem diminuir a maturação das células T regulatórias, inibindo sua ação contra os linfócitos potencialmente autorreativos. Também correlacionaram a extensão

do vitiligo com os níveis IL-17, citocina envolvida no curso de doenças inflamatórias (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011).

Segundo Le Poole et al. (2004), as investigações sobre o vitiligo revelam que tanto células T auxiliares como citotóxicas das margens das lesões geram predominantemente citocinas do tipo Th1, como TNF- α e INF- γ .

O INF- γ estimula o tráfico de células T para a pele, aumentando a expressão de ICAM-1. O TNF- α exerce várias funções no processo de inflamação e um importante papel na regulação e ativação dos macrófagos e das respostas imunes nos tecidos (ROITT et al., 2010) A produção de TNF- α pode contribuir para a apoptose dos queratinócitos, resultando na redução da liberação de citocinas melanogênicas (SANDOVAL-CRUZ et al., 2011)

4 FATORES PSICOSSOCIAIS

O vitiligo é uma dermatose que foi pouco estudada, devido fundamentalmente a baixa incidência na população mundial e ao fato de não provocar outros danos ao organismo além do ponto de vista estético. Porém, as manchas causadas pelo vitiligo podem ser extremamente desfigurante (GONZÁLEZ, 2000).

Não se trata de um achado novo. Foi observado pela primeira vez em 1500 A.C. Acredita-se que o termo vitiligo é derivado do grego *vitelius* (vitelo), indicando a semelhança das manchas hipocrômicas no vitiligo com aquelas do pêlo de bezerras. As manchas despigmentadas do vitiligo podem aparecer em qualquer região corpórea, mas, há uma predileção por regiões como a face, umbigo, mamilos e genitália (BELLET, PROSE, 2005).

De acordo com Sant'anna et al. (2003), o termo vitiligo teve sua origem do latim na palavra *vitium*, que significa “marca”, “mancha” ou “defeito”. Eram feitas associações da doença com a lepra (hanseníase), uma dermatose causada por uma bactéria que se expressa através de manchas. Existe um estigma antigo com o vitiligo, o que representa uma rotulação do portador como manchado, defeituoso, impuro.

Embora a doença não produza nenhuma incapacidade física direta, ela pode influenciar consideravelmente o bem-estar psicológico dos pacientes. Estudos sugerem que os pacientes sofrem de baixa auto-estima da imagem corporal, má qualidade de vida e são estigmatizados pelo temor de muitos de um suposto contágio (ONGENAE et al., 2005). E em indivíduos com coloração de pele mais escura, o contraste com as manchas se torna maior, o que pode ser traumatizante (LE POOLE, et. al., 2004).

A saúde não se constitui como ausência de doença. Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), saúde abrange o bem-estar físico, social e mental. Seguindo este conceito, ao analisar o vitiligo ou qualquer outra patologia, não se deve somente verificar seus efeitos físicos visíveis ou os aspectos autoimunológicos, como também o viés social e psicológico (DALMOLIN et al., 2011).

Nas últimas décadas houve um crescimento do interesse nos efeitos psicológicos gerados por várias doenças de pele e a qualidade de vida dos pacientes que sofrem dessas doenças. A pele é o maior órgão do corpo humano e o mais visível. Uma pele saudável é essencial para o bem físico e mental do indivíduo (PARSAD; DOGRA; KANWAR, 2003).

Ela tem grande importância na manutenção do equilíbrio corporal, regulando temperatura, controlando produção e excreção de metabólitos, entre outras funções. É também um órgão capaz de transmitir informações sensoriais por meios dos nervos presentes na sua

estrutura. Existe uma relação estreita entre a pele a psique sendo a origem embrionária da epiderme comum a origem do sistema nervoso que é o folheto embrionário ectoderma (SOUZA et al., 2005)

Além de suas funções anatômicas, a pele é capaz de proporcionar diferentes tipos de sensações, pois possibilita a troca com o meio externo. Ao mesmo tempo em que ela protege o interior das ameaças externas, proporciona a revelação de um estado interior. Grande maioria das dermatoses está diretamente associada a condições psicológicas (SANT'ANNA et al., 2003).

Segundo Ongena et al. (2005), alguns pacientes se sentem significativamente estressados em situações de convívio social pelo receio da reação dos outros. Conhecer novas pessoas e expor o corpo são momentos de extrema ansiedade.

Em jovens, são frequentes distúrbios de humor e irritabilidade. Crianças podem se sentir diferentes e evitarem participar ou serem excluídas de alguns esportes e brincadeiras. Neste caso, o apoio dos pais e familiares é essencial para se aprender a lidar com a doença (PARSAD et al., 2003).

Doenças que são estigmatizadas possuem grandes implicações psicológicas porque carregam um significado simbólico. Em algumas culturas são associados aspectos negativos a portadores de algumas doenças. Enfermidades como lepra, sífilis, câncer e AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana) são vistas como sinal de culpa, ou uma ameaça (SANT'ANNA et al., 2003).

A Índia é um país em que o vitiligo é considerado um dos três principais problemas médicos, seguido da hanseníase e da malária. Nesse país, o vitiligo também está relacionado a crenças religiosas sobre reencarnação. Acredita-se que é uma consequência de ações de uma vida anterior. Mulheres jovens na Índia com esta doença podem não se casar, ou aquelas que são casadas e adquirem após o casamento podem se divorciar (PARSAD et al., 2003).

González (2000) defende que acontecimentos importantes decorridos na vida das pessoas são fatores de risco para aparição de enfermidades, dependendo da natureza desses eventos, o significado pessoal que eles representam para os indivíduos e os recursos que ele dispõe para enfrentá-los.

Investigações abordando a relação entre o vitiligo e o estresse demonstraram que em mais 50% dos enfermos, a enfermidade aparece logo após a ocorrência de eventos estressantes, em um período menor que 1 ano, avaliados como relevantes para seu estar. Entre os principais fatores estressantes são para os filhos, o divórcio dos pais, nos adultos, os conflitos com o parceiro, problemas no trabalho e familiares, morte de pessoas queridas, o

afastamento algum membro, sobrecarga com estudos, problemas econômicos, entre outros (GONZÁLEZ, 2000).

Após a aparição dos primeiros sintomas da doença, a reação inicial é a busca por explicações de sua causa. Algumas pessoas concedem grande importância às lesões e isto está diretamente ligado ao fato das manchas serem localizadas em regiões facilmente visíveis. A visibilidade do sintoma, por sua vez, interfere na vida social do indivíduo já que sua aparência física sofre dano e isso afeta suas relações interpessoais e participação em atividades sociais (GONZÁLEZ, 2000).

Mas, os estudos psicológicos sobre o vitiligo especificamente ainda são poucos. Grande parte é direcionada principalmente a caracterização dos enfermos e a influência do estresse sobre a doença (PARSAD; DOGRA; KANWAR, 2003).

Há uma prevalência desses estudos nos Estados Unidos e na Inglaterra, enquanto em outros países muito pouco (ONGENAE et al., 2005). Mas, é de grande importância o conhecimento daqueles fatores psicológicos e sociais que estão presentes em todo o processo de saúde e doença que ocorre no vitiligo para assim administrar o nível de atenção adequado ao paciente (PARSAD; DOGRA; KANWAR, 2003).

A acessibilidade de informação relevante sobre a enfermidade ao alcance da população é escassa, quer seja através de meios de comunicação em massa ou publicações de caráter científico. Isto pode ser contribuir para os prejuízos acerca das enfermidades da pele que levam ao temor de contágio (GONZÁLEZ, 2000).

Nogueira, Zancanaro e Azambuja (2008), realizaram uma pesquisa com 100 portadores de vitiligo. Elaboraram um questionário cuja pergunta era “O que você sente quando olha suas manchas ou pensa nelas?”. O questionário era individual com opções de múltipla escolha: medo, vergonha, insegurança, inibição, desgosto, infelicidade, amargura, tristeza, impaciência, irritação, raiva, nojo de si mesmo, falta de confiança em si mesmo e sensação de passar uma imagem ruim as outras pessoas. Além dessas opções o paciente poderia escrever outras. As principais reclamações em relação ao que sentiam eram medo, vergonha, insegurança, tristeza. (Ver gráfico 1).

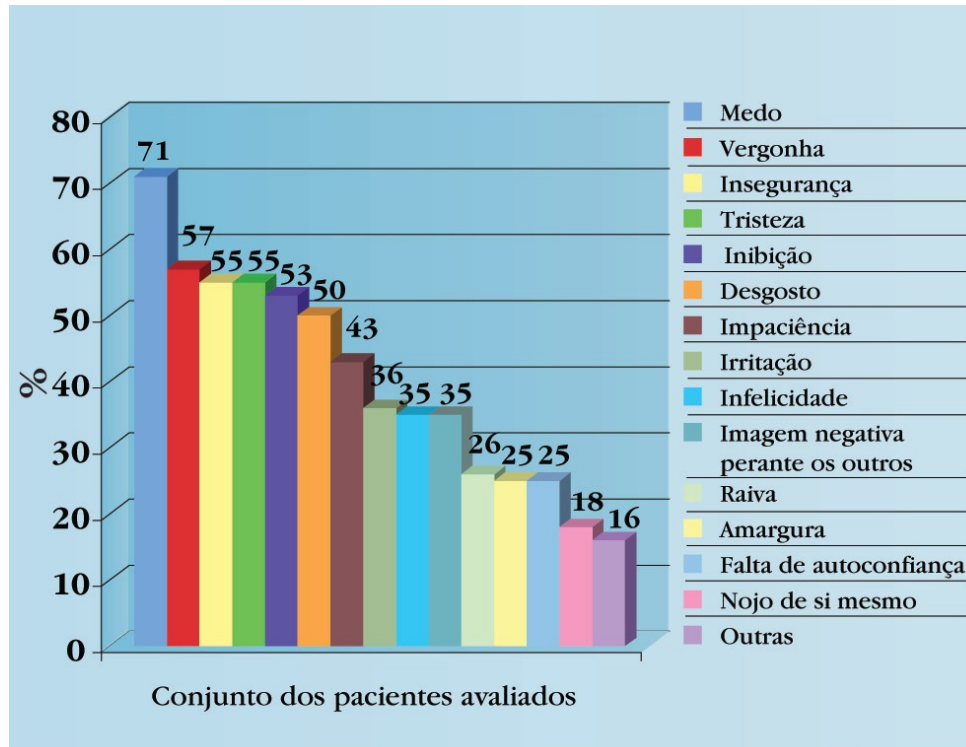


Ilustração 6 – Gráfico sobre Queixas de pacientes relacionadas ao vitiligo.
Fonte: NOGUEIRA, ZANCANARO, ZAMBUJA, 2009.

É considerada possível a relação do estresse com o vitiligo e a dependência do estresse ao conjunto de crenças que o indivíduo adquire ao longo de sua vida. As crenças representam a verdade para cada um e se apresentam por experiências distintas para cada pessoa. Podem servir como um fator estimulante ou limitante, podendo incentivar ou controlar o avanço da doença. Entretanto, elas dependem exclusivamente da interpretação individual e não formam um plano consciente (NOGUEIRA; ZANCANARO; ZAMBUJA, 2009).

A possível relação entre estresse e o vitiligo está no fato dos pensamentos responsáveis pelo estresse serem traduzidos em partículas químicas no sistema límbico-hipotalâmico. Essas partículas geram informações passadas a todo o organismo, que induz uma sequência de eventos. São acionadas as glândulas supra-renais e a hipófise que secretam adrenalina e cortisol (SOUZA et al., 2005).

Esses hormônios estimulam órgãos como coração, pulmão e os músculos e também modulam os órgãos linfóides. Assim, ativam células imunológicas e demais células do organismo que podem reagir aos sinais de receptores e enviar informação ao sistema neuroendócrino através de neurotransmissores. Os sinais são captados por receptores cerebrais que podem produzir mensageiros de tensão dos órgãos centrais (SOUZA et al., 2005).

Alterações na resposta hormonal podem desempenhar um papel de susceptibilidade e resistência às doenças autoimunes, inflamatórias, infecciosas e alérgicas. O cortisol funciona como modulador do sistema imunológico. A liberação excessiva de cortisol predispõe o hospedeiro a mais infecções devido à imunossupressão estabelecida, porém, uma ativação insuficiente da resposta hormonal no estresse pode gerar um desequilíbrio imunológico que resultará em processos inflamatórios, alergias e até doenças autoimunes como, lúpus eritematoso sistêmica, asma alérgica e dermatite atópica (MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

Por isso, as emoções tais como o estresse, podem influenciar a capacidade da pele em emitir reações, e induzir distúrbios dermatológicos e autoimunes, como no caso do vitiligo (SOUZA et al., 2005).

5 CONCLUSÃO

A autoimunidade é o processo em que o sistema imunológico não consegue mais distinguir o próprio do não-próprio. Assim, os próprios antígenos são reconhecidos como estranhos, e o sistema induz resposta contra eles. Em alguns casos, essa resposta pode gerar doenças, conhecidas como doenças autoimunes.

Pode-se considerar o vitiligo como uma doença autoimune. O vitiligo é uma dermatose em que há a destruição dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina, pigmento que dá cor a pele. A melanina funciona como um filtro da pele capaz de absorver parte da radiação ultravioleta, agindo também contra os radicais livres.

Grande parte dos estudos da patogênese do vitiligo reforça a hipótese de que o vitiligo é uma doença autoimune. São demonstradas evidências pelos testes animais e *in vitro* do papel do sistema imunológico nesta enfermidade, como presença de autoanticorpos, secreção de citocinas e efeito citotóxico dos linfócitos T principalmente; que apesar de ainda não terem seu papel bem elucidado, são demonstrados em grande parte dos estudos.

Além do efeito imunopatológico do vitiligo, sua repercussão na vida social do paciente é relevante. O vitiligo pode se desenvolver por meio do estresse. Situações de desentendimentos, brigas familiares, perdas, desemprego podem ser fatores desencadeadores de estresse e desenvolvimento do vitiligo.

O conceito amplo de saúde englobando bem-estar físico, social e psicológico é considerável no entendimento do vitiligo como uma dermatose de alto potencial destrutivo para a vida psicológica e social do indivíduo. Em termos de integridade física do portador da doença, os sinais clínicos não trazem muitos danos.

Entretanto, a imagem que o indivíduo tem de si mesmo é de suma importância para seu convívio social e bem-estar. Por ser uma doença de alta visibilidade, a rejeição dos outros pela aparência diferente ocorre com frequência. Por isso, o vitiligo não é uma desordem estética que não traz nenhum malefício. É uma enfermidade negligenciada socialmente e que pode gerar distúrbios psicológicos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 6ª edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2008.

ANDRADE, Luiz Carlos Ferreira; BASTOS, Marcus Gomes. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. **Sistema Receptor para IL-2**. São Paulo, v.17, n. 2, p. 78-84, 1995. Disponível em: <http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1023> Acesso em: 29 nov. 2012

AMABIS, José Mariano; MARTHO, Gilberto Rodrigues. **Biologia**. 2ª edição. São Paulo: Editora Moderna, 2004, v. 1.

ANTELO, D. Pereira; FILGUEIRA, A. Lima; CUNHA, José Marcos T. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*. **Aspectos imunopatológicos do vitiligo**. Barcelona, v. 36, n. 3, p. 125-136, 2008. Disponível em: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2008/mc083d.pdf>> Acesso em: 02 mar. 2012.

BELLET, Jane S.; PROSE, Neil S. *Anais brasileiros de Dermatologia*. **Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento**. Rio de Janeiro, v. 80, n. 6, p. 631-636, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n6/v80n06a09.pdf>> Acesso em: 12 dez. 2012

BORREGO, Luís Miguel; et al. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. **Células Reguladoras**. Lisboa, v. 13, n. 3, p. 365-376, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?pid=S0873-21592007000300005&script=sci_arttext> Acesso em: 15 ago. 2012.

BUDEL, Anelise Roskamp; et al. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. **Associação entre vitiligo e doenças auto-imunes: prevalência no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba**. Florianópolis, v. 35, n. 1, p. 66-70, 2006. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/358.pdf>> Acesso em: 18 maio 2012.

DALMOLIN, Bárbara Brezolin et al. *Escola Anna Nery*. **Significados do conceito de saúde na perspectiva de docentes da área da saúde**. Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 389-394, Jun. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452011000200023>. Acesso em 07 dec 2012.

FERNANDES, Nurimar Conceição; et al. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. **Vitiligo na infância: análise terapêutica de 95 casos**. Rio de Janeiro, v. 76, n. 5, p. 575-581, set/out, 2001. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/public/artigoprev.aspx?id=10393>>. Acesso em: 03 dez. 2012.

GONZÁLEZ, Vivian Lopéz. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. **Determinantes Psicosociales en la Aparición y Curso del Vitiligo**. Habana, v. 16, n. 2, p. 171-176, mar/abr. 2000. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000200012&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 07 out. 2012.

KEMP, E. Helen; et al. Autoimmunity Reviews. **Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo**. Amsterdam, v. 6, n. 3, p. 138-142, jan. 2007. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997206001662> >. Acesso em: 19 out. 2012.

LE POOLE, Caroline; et al. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. **Autoimmune Aspects of Depigmentation in Vitiligo**. Malden, p. 68-72, 2004. Disponível em: < <http://www.nature.com/jidsp/journal/v9/n1/abs/5640136a.html> >. Acesso em: 06 set. 2012.

MANELA-AZULAY, Mônica et al. Anais Brasileiros de Dermatologia. **Métodos objetivos para análise de estudos em dermatologia cosmética**. Rio de Janeiro, v.85, n.1, p. 65-71, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000100009>. Acesso em: 28 nov. 2012.

MARQUES-DEAK, Andrea; STERNBERG, Esther. Revista Brasileira de Psiquiatria. **Psiconeuroimunologia: a relação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico**. São Paulo, v. 26, n. 3, Set. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000300002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 16 Dez. 2012.

MIOT, Luciane Donilda Bartoli; et al. Anais Brasileiros de Dermatologia. **Fisiopatologia do melasma**. Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, nov./dez. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962009000600008&script=sci_arttext >. Acesso em: 08 dez. 2012.

NOGUEIRA, Lucas S. C.; ZANCANARO, Pedro C. Q.; AZAMBUJA, Roberto D. Anais Brasileiros de Dermatologia. **Vitiligo e emoções**. Rio de Janeiro, v. 84, n.1, p. 39-43, jan/fev. 2009. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962009000100006&script=sci_arttext >. Acesso em: 18 jun. 2012.

ONGENAE, K. et al. British Journal of Dermatology. **Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life**. London, v. 152, n. 6, p. 1165-1172, 2005. Disponível em: < <http://hdl.handle.net/1854/LU-318382> >. Acesso em: 19 out. 2012.

PARSAD, Davinder; DOGRA, Sunil; KANWAR, Amrinder Jit. Health and Quality of Life Outcomes. **Quality of life in patients with vitiligo**. London, p. 1-3, 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC269995/> >. Acesso em: 28 jun. 2012.

PASSERON, Thierry; ORTONNE, Jean-Paul. Journal of autoimmunity. **Physiopathology and genetics of vitiligo**. London, v. 25, p. 63-68, 2005. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841105001368> >. Acesso em: 19 out. 2012.

ROITT, Ivan Maurice; BROSTOFF Jonathan; MALE, David - **Imunologia**, 6ª edição brasileira, Editora Manole, 2003.

_____; DELVES, Peter J. **Fundamentos de Imunologia**. 10ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.

SANDOVAL-CRUZ et al. Autoimmunity Reviews. **Immunopathogenesis of vitiligo**. Amsterdam, v. 10, n. 12, p. 762-765, out. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997211000309>>. Acesso em: 19 out. 2012

SANT'ANNA, Paulo Afrânio et al. Psicologia: teoria e prática. **A expressão de conflitos psíquicos em afecções dermatológicas: um estudo de caso de uma paciente com vitiligo atendida com o jogo de areia**. São Paulo, v.5, n.1, p. 81-96, 2003. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-36872003000100007&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 12 dec. 2012.

SILVA, Claudia Marcia de Resende; et al. Anais Brasileiros de Dermatologia .**Vitiligo na infância: características clínicas e epidemiológicas**. Rio de Janeiro, v. 82, n.1, p. 47-51, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v82n1/v82n01a06.pdf>>. Acesso em: 18 jun. 2012.

SOUZA, Alexandre Wagner Silva de, et al. Revista Brasileira de Reumatologia. **Sistema Imunitário – Parte III O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade**. São Paulo, p. 665-694, nov/dez 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000600007>. Acesso em: 02 mar. 2012.

SOUZA, Ana Paula Ferreira dos Santos et al. PSICO. **Associação de eventos estressores ao surgimento ou agravamento de vitiligo e psoríase**. Porto Alegre, PUCRS, v. 36, n. 2, p. 167-174, maio/ago. 2005. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/revistapsico/article/view/1386>>. Acesso em: 12 dec. 2012.

STEINER, Denise; et al. Anais Brasileiros de Dermatologia. **Vitiligo**. Rio de Janeiro, v.79, n. 3, p. 335-351, maio/jun. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n3/v79n3a10.pdf>>. Acesso em: 06 mar. 2012.

VAN DEN WIJNGAARD, René; et al. Laboratory Investigation. **Autoimmune Melanocyte Destruction in Vitiligo**. Baltimore, v. 81, n. 8, p. 1061-1067, ago. 2001. Disponível em: <<http://www.nature.com/labinvest/journal/v81/n8/pdf/3780318a.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2012.