

**PAOLO RUGGERO ERRANTE**

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,  
São Paulo, SP, Brasil.*

**CAROLINA ALCÂNTARA DE FRANCA**

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,  
São Paulo, SP, Brasil.*

**LORENA TOMAZ DO NASCIMENTO**

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,  
São Paulo, SP, Brasil.*

**FRANCISCO SANDRO MENEZES RODRIGUES**

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,  
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em novembro de 2019.  
Aprovado em agosto de 2020.*

## VITILIGO

### RESUMO

**Introdução:** O vitiligo é uma doença caracterizada pela perda de coloração da pele causada pela morte e diminuição do número de melanócitos. O vitiligo acomete cerca de 1 a 2% da população mundial e afeta crianças e adultos de ambos os sexos. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** Diversos fatores estão associados a perda de melanócitos, como predisposição genética, autoimunidade e estresse oxidativo. O vitiligo apresenta diagnóstico essencialmente clínico, através da confirmação de máculas acrómicas na pele, acompanhado por testes laboratoriais para descartar outras doenças. As opções terapêuticas atuais são baseadas em três abordagens, imunomoduladores, antioxidantes e fototerapia. **Conclusão:** O vitiligo é uma doença cujas causas não se encontram totalmente esclarecidas, e seu tratamento tem por objetivo interromper a progressão da despigmentação, além de promover a repigmentação da pele.

**Palavras-Chave:** vitiligo; leucoderma; hipopigmentação; despigmentação; melanócitos.

## VITILIGO

### ABSTRACT

**Introduction:** Vitiligo is a disease characterized by loss of skin coloration caused by death and decreased number of melanocytes. Vitiligo affects about 1 to 2% of world population and affects children and adults of both sexes. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained by searching LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** Several factors are associated with melanocyte loss, such as genetic predisposition, autoimmunity and oxidative stress. Vitiligo have a clinical diagnosis, confirmed by the presence of achromic macules in skin, accompanied by laboratory tests to descart others diseases. Current therapeutic options are based on three approaches, immunomodulators, antioxidants and phototherapy. **Conclusion:** Vitiligo is a disease whose causes are not fully understood, and its treatment aim the interruption of depigmentation and promotion of skin repigmentation.

**Keywords:** vitiligo; leucoderma; hypopigmentation; depigmentation; melanocytes.

## INTRODUÇÃO

O vitiligo ou leucoderma é uma doença dermatológica adquirida e não contagiosa, caracterizada pela presença de lesões despigmentadas da pele, causada pela morte e diminuição do número de melanócitos (ANTELO, FILGUEIRA, CUNHA, 2008).

O vitiligo acomete aproximadamente 1 a 2% da população mundial, crianças e adultos de ambos os sexos, com incidência entre 10 a 15 anos, e 20 a 40 anos de idade (STEINER et al., 2004).

Clinicamente o vitiligo se apresenta na forma de manchas despigmentadas em regiões com exposição ao sol, como face, dorso das mãos e ao redor de orifícios naturais, que podem se distribuir e/ou aumentar de tamanho de forma simétrica (STEINER et al., 2004). As manchas apresentam tamanho e formatos variados, e conforme a extensão, localização e distribuição, podem ser classificadas como localizadas, generalizadas ou universal (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

A forma localizada do vitiligo pode ser subclassificada em focal e segmentar; e a forma generalizada do vitiligo pode ser subclassificada em acrofacial, vulgar e mista. Na forma universal, a despigmentação acomete mais de 50% da superfície da pele e mucosas (STEINER et al., 2004; LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

O vitiligo apresenta diagnóstico clínico, confirmado pela presença de máculas acrômicas e pele normal coexistindo em um mesmo indivíduo. A utilização da luz de Wood é um artifício utilizado no diagnóstico de lesões pouco visíveis a olho nu; e a biópsia cutânea é pouco utilizada, uma vez que as alterações histopatológicas são pouco significativas (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

Diversas técnicas dermatológicas e cosméticas têm sido desenvolvidas para tratamento e cuidado estético dos pacientes com vitiligo, pelo grande impacto psicológico que a doença confere aos pacientes (DUARTE, BUENSE, 2016).

## VITILIGO

O vitiligo ou leucoderma, é uma doença dermatológica adquirida não contagiosa que leva a formação de lesões despigmentadas ou máculas branco-nacaradas com diferentes tamanhos e formas, com tendência ao aumento centrífugo de tamanho, causado pela morte ou diminuição do número de melanócitos, células que produzem o pigmento melanina (ANTELO, FILGUEIRA, CUNHA, 2008).

Os locais de distribuição das áreas de despigmentação (máculas) são variados, com maior acometimento em locais como cabeça, membros e tronco respectivamente (NUNES, ESSER, 2011).

Diversos fatores estão associados à doença, como hereditariedade, autoimunidade, fatores ambientais e psicossociais (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

## ETIOPATOGENIA

O processo de despigmentação da pele está associado a diferentes teorias, que envolvem fatores genéticos, autoimunes, auto toxicidade dos melanócitos, distúrbios neuronais, bioquímicos e ambientais (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

Na teoria genética, acredita-se que exista um componente genético multifatorial, sendo o vitiligo considerado uma enfermidade poligênica, e não uma doença genética autossômica dominante ou recessiva, onde aproximadamente 20% dos pacientes com vitiligo apresentam pelo menos um parente de primeiro grau com a doença. Vinte e cinco por cento dos pacientes com vitiligo possuem histórico familiar da doença; irmãos tem um risco de 6% de desenvolver a doença, e gêmeos um risco de 23% (ALKHATEEB et al., 2003; SPEECKAERT, VAN GEEL, 2017).

Na teoria autoimune, existe uma associação entre o vitiligo e doenças autoimunes como tireoidites autoimunes, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa,

doença de Addison, esclerodermia localizada, miastenia gravis, pênfigo vulgar, nevus halo e alopecia areata (DAHIR, THOMSEN 2018), além da sua associação com determinados antígenos leucocitários humanos (HLA), como o HLA-DR4, HLA-DW7, HLA-DR1, HLA-B13, HLA-A2, HLA-B21, HLA-CW6, HLA-DR53, HLA-A19 e HLA-DRA52 (ZAMANI et al., 2001; XIA et al., 2006; SPRITZ, ANDERSEN, 2017).

Existe um predomínio de determinados HLA conforme a etnia, como o HLA-DR4 e HLA-DQW3 em negros (DUNSTON, HALDER, 1990), HLA-A30, HLA-Cw6 e HLA-DQw3 em descendentes oriundos do norte da Itália (ORECCHIA et al., 1992), HLA-B21, HLA-Cw6 e HLA-DR53 na população do Kuwait (Al-FOUZAN et al., 1995), e HLA-DRW12 na população do norte da Alemanha (SCHALLREUTER et al., 1993).

Outros genes candidatos e alelos polimórficos foram descritos como estando associados com o fenótipo do vitiligo, que codificam proteínas regulatórias do sistema imune ou componentes dos melanócitos, como cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene (CTLA-4), catalase (CAT) gene, plaquetted-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene, protein tyrosine phosphatase non receptor 22 (PTPN22) gene, melanocyte proliferative gene 1 (MYG1), microphthalmia-associated transcription factor (MITF) gene, cluster of differentiation 117 (CD117) gene, estrogen receptor 1 (ESR) gene, forkhead box D3 (FOXD3) gene, autoimune regulator (AIRE) gene, catechol O-methyl transferase (COMT) gene, X box binding protein 1 (XBP1) gene, NALP1 gene, endothelin-1 (EDN1) gene, cyclooxygenase-2 (COX2) gene, vitiligo-associated protein 1 (VIT1) gene, superoxide dismutase (SOD) gene, toll like receptor (TLR) gene, glutathione S-transferase 1 (GSTP1) gene e tyrosinase related protein 1 (TRP-1) e 2 (TRP-2) genes (AL-SHOBAILI, 2011; SHEN et al., 2016; SHARMA, SHARMA, PRASAD, 2017).

Um dos fatores mais importantes que sugerem que o vitiligo seja uma doença autoimune é a presença de autoanticorpos contra melanócitos, além de diversos autoanticorpos, como anti-tireoperoxidase, anti-tireoglobulina, anti-núcleo, anti-células gástricas parietais, anti-músculo liso, anti-mitocôndrias e anti-adrenal (LIU, HUANG, 2018). Os níveis séricos de autoanticorpos contra melanócitos está diretamente correlacionado com o grau de despigmentação e atividade da doença, sendo observados em 50% dos pacientes com vitiligo incipiente, e em 93% com a forma extensiva da doença (NAUGHTON, REGGIARDO, BYSTRYN, 1986; FISHMAN et al., 1993; MERIMSKY et al., 1996).

Na área lesionada e peri lesionada da pele de pacientes com vitiligo, os queratinócitos produzem interleucina-6 (IL-6), interleucina-1a (IL-1a) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que promovem o aumento da expressão de moléculas de adesão na membrana dos melanócitos e recrutamento de linfócitos, que produzem interferon-gama (IFN-g), capaz de induzir a apoptose de melanócitos, através da ativação do eixo IFN-g-CXCL10. Também o TNF- $\alpha$  é capaz de induzir a destruição de melanócitos medida por linfócitos T CD8 (SING et al., 2019).

Na teoria autotóxica dos melanócitos, substâncias como o fenol e seus derivados são capazes de danificar especificamente os melanócitos em indivíduos geneticamente predispostos, cujas células não apresentam eficiente sistema de proteção contra o acúmulo de produtos melanotóxicos, como dopa, dopamina e diidroxitol produzidos durante a síntese da melanina, levando a morte de melanócitos (HERINJAINA et al., 2018; NAPOLITANO, PATRUNO, 2018).

Na teoria neural, os melanócitos, células derivadas da crista neural, a mesma linhagem embriológica do sistema nervoso central (SNC), podem morrer em função de distúrbios que afetam o SNC, como neurofibromatose, esclerose tuberosa, sífilis terciária, hanseníase, encefalites virais, esclerose múltipla e tratamento do melanoma metastático com anticorpos monoclonais anti-PD-1 (SINGH, KORNMEHL, MILGRAUM, 2010; PENA-IRÚN, 2016; HAITAO et al., 2017; SHAH et al., 2019).

Na teoria bioquímica, o acúmulo de pteridinas na forma oxidada, como a 6-biopterina (6BH4), e seu isômero 7-biopterina (7BH4) pode levar a despigmentação. A (6R)-L-eritro 5,6,7,8 tetra-hidropterina (6BH4) é um cofator para a hidroxilação de

aminoácidos aromáticos como a L-fenilalanina, L-tirosina e L-triptofano, e a produção excessiva de 6BH4 nos melanócitos de pacientes com vitiligo leva ao acúmulo excessivo de 7BH4, seu isômero. Isto leva ao aumento da atividade da GTP-ciclo-hidrolase I, que pode estar associado a síntese de 6BH4, e/ou defeito na reciclagem de 6BH4 pela redução da atividade da enzima 4a-OH tetra-hidropterina, levando ao aumento dos níveis locais de fenilalanina nas áreas afetadas (SCHALLREUTER et al., 1994; SCHALLREUTER et al., 2004; PEY et al., 2006).

Na teoria ambiental, 10 a 76% dos pacientes com vitiligo relatam algum fator precipitante para o surgimento da doença, como estresse, exposição solar intensa ou a pesticidas (DUNLAP et al., 2017). O estresse inibe a melanogênese pela liberação de fatores neurogênicos que inibem a liberação de acetilcolina, tendo efeito tóxico sobre os melanócitos (NOGUEIRA, ZANCANARO, AZAMBUJA, 2009; BORTOLOSO, SANTOS, 2011). Também o estresse eleva os níveis de hormônios neuroendócrinos e neurotransmissores autônomos, que modificam a atividade do sistema imune e estimulam regiões específicas do cérebro ricas em neuropeptídeos, que colaboram na condução antidrômica na superfície corporal (NOGUEIRA, ZANCANARO, AZAMBUJA, 2009).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente o vitiligo se apresenta na forma de lesões despigmentadas ou máculas branco-nacaradas com diferentes tamanhos e formas em regiões do corpo com exposição ao sol, como face, dorso das mãos e ao redor de orifícios naturais que podem se distribuir e/ou aumentar de tamanho de forma simétrica. Pêlos e cabelos localizados nas áreas afetadas podem apresentar perda da cor (leucotriquia) (STEINER et al., 2004).

Conforme a extensão, localização e distribuição das máculas branco-nacaradas na pele, o vitiligo pode ser classificado como localizado, generalizado ou universal (STEINER et al., 2004; LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

O vitiligo localizado pode ser subdividido em focal e segmentar. O vitiligo localizado focal apresenta uma ou mais máculas despigmentadas em determinada região sem distribuição específica ao longo do corpo (Figura 1A) (NUNES, ESSER, 2011).

O vitiligo localizado segmentar (Figura 1B) é considerado o tipo mais simples de vitiligo, caracterizado pelo aparecimento repentino de uma ou mais máculas acrômicas que podem evoluir por um determinado período e depois estacionar. Normalmente surge em apenas um lado do corpo, acompanhando o trajeto de um nervo (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

O vitiligo segmentar normalmente surge entre os 5 e 30 anos de idade, não estando associado a doenças autoimunes. Esta forma de vitiligo acomete principalmente a face sobre a área de inervação do trigêmeo, e áreas inervadas pelo nervo torácico, cervical, lombar e sacral, estando acompanhado de poliose ciliar e de cabelos. Em 75% dos pacientes se apresenta na forma única, e em 11,5% dos pacientes existe histórico familiar da doença (STEINER et al., 2004).

O vitiligo generalizado (Figura 1C) é o tipo mais comum, e acomete diversas áreas do corpo como face, pescoço, superfícies mucosas, tronco, abdômen, membros superiores e inferiores. Pode ser subdividido em acrofacial, vulgar e misto (BONIFACE et al., 2018).

No vitiligo generalizado acrofacial, existe a presença de lesões acrômicas na parte distal da extremidade e face. No vitiligo generalizado vulgar, as máculas acrômicas apresentam distribuição aleatória, sem predileção por um local específico. O vitiligo generalizado misto, corresponde a uma combinação da forma acrofacial e vulgar, segmentar e acrofacial e/ou vulgar (SILVA et al., 2007).

Figura 1. Vitiligo focal, segmentar e generalizado.



A-Vitiligo focal. B-Vitiligo segmentar. C-Vitiligo generalizado.

Fonte: KRISTAL, PROSE, 2017; <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/disturbios-dermatologicos/disturbios-de-pigmentação-da-pele/vitiligo>.

O vitiligo generalizado acrofacial (Figura 2A) acomete regiões acrais, extremidades dos dedos e dorso de mãos e pés, áreas faciais como olhos, nariz e boca (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014), ao passo que o vitiligo generalizado vulgar (Figura 2B) apresenta manchas simétricas distribuídas aleatoriamente em diversas regiões do corpo (NUNES, ESSER, 2011; BONIFACE et al., 2018).

Figura 2. Vitiligo generalizado acrofacial e vulgar.



A-Vitiligo generalizado acrofacial. B-Vitiligo generalizado vulgar.

Fonte: KRISTAL, PROSE, 2017; SILVA et al., 2007.

## DIAGNÓSTICO

O vitiligo apresenta diagnóstico essencialmente clínico, através da confirmação da presença de lesões despigmentadas ou máculas acrômicas na pele, acompanhado por testes laboratoriais para descartar outras doenças (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

Um dos métodos utilizados para análise das manchas consiste na utilização da Luz de Wood, que emite um comprimento de onda de 351 nm que destaca a pele afetada com uma fluorescência branco azulada (Figura 3), devido ao acúmulo de 6-biopterina e 7-biopterina (STEINER et al., 2004).

Figura 3. Lesões destacadas pela luz de Wood.



Fonte: VEASEY, MIGUEL, BEDRIKOW, 2017.

Testes laboratoriais também incluem hemograma completo, glicemia, dosagem de TSH, T4 livre, anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase, fator reumatoide e anticorpo antinuclear (STEINER et al., 2004; LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014). A biópsia pode ser realizada, porém é de pouca importância para o diagnóstico, uma vez que as alterações histopatológicas possuem baixa significância. A microscopia eletrônica, os queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans da camada basal apresentam vacuolização e degeneração, e presença de infiltrado inflamatório mononuclear constituído principalmente por linfócitos TCD8 na derme papilar (BARROS et al., 2007).

Outros distúrbios de hipopigmentação devem ser investigados para o diagnóstico diferencial, incluindo distúrbios genéticos como o piebaldismo, hipomelanose de Ito e esclerose tuberosa; doenças inflamatórias autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose e líquen escleroso; e doenças infecciosas como pitiríase versicolor, sífilis e hanseníase (STEINER et al., 2004).

## TRATAMENTO

O tratamento do vitiligo deve ser iniciado o mais breve possível a partir do surgimento das de lesões despigmentadas ou máculas branco-nacaradas na pele. O tratamento deve ser feito de forma individualizada, uma vez que o tratamento difere de acordo com o número e extensão das áreas despigmentadas (DUARTE, BUENSE, 2016).

No tratamento do vitiligo alguns fatores são cruciais para determinação da terapêutica, como: cor da pele, sexo, superfície corporal acometida, avaliação psicológica do paciente e outras doenças associadas (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

A terapêutica tem como objetivo estimular a produção de melanina nas áreas lesadas da pele, pois existe a presença de melanócitos sobreviventes nas áreas lesadas, metabolicamente inativos, que, sob estímulos adequados auxilia na repigmentação da pele (BARROS et al., 2007). As opções terapêuticas atuais são baseadas em três abordagens, imunomoduladores, antioxidantes e fototerapia, embora existam outras opções, como laser hélio neônio, microfototerapia, cirurgia, despigmentação, camuflagem, fenilalanina tópica e sistêmica e fitoterapia.

### Imunomoduladores

Os glicocorticoides tópicos como a betametazona e dexametasona são os fármacos de primeira escolha nos casos de vitiligo do tipo localizado e segmentar (STEINER et al., 2004). O tratamento apresenta boa resposta em manchas recentes, com até 75% de repigmentação das áreas despigmentadas da pele. Outros glicocorticoides incluem o

furoato de mometasona e metilprednisolona, tanto em crianças como em adultos (BELLET, PROSE, 2005).

A aplicação intralesional de glicocorticoides é pouco utilizada em função da dor causada, e possibilidade de ocorrência de atrofia da pele, teleangiectasia e hemorragia intradérmica (BARROS et al., 2007).

Outra opção consiste no uso de imunossupressão sistêmica pela utilização de glicocorticoides orais, que podem interromper a progressão da doença e promover repigmentação, através do uso de 1) mini-pulsoterapia oral com dexametasona, duas doses consecutivas dias/semanas durante 3 a 6 meses, com dose inicial de 2,5 mg que pode ser aumentada para 5 a 10 mg (TAIEB et al., 2013); 2) administração diária de prednisolona (0,3 mg/kg) durante 2 meses (KIM, LEE, HANN, 1999); e 3) terapia com pulso em altas doses de metilprednisolona (8 mg/kg intravenoso) durante 3 dias consecutivos (SEITER et al., 2000).

Os inibidores da calcineurina, como o tacrolimus e pimecrolimus, também resultam em repigmentação em 75% dos casos de vitiligo; porém recomenda-se a exposição moderada a luz solar (TAIEB et al., 2013). O tacrolimus e o pimecrolimus são utilizados na forma tópica, e são capazes de promover a inibição da ativação dos linfócitos T e síntese de citocinas pró-inflamatórias. Possuem vantagem sobre os glicocorticoides tópicos, uma vez que possuem menor risco de absorção sistêmica e promover atrofia cutânea. Os efeitos colaterais incluem prurido, eritema e sensação de queimação no local de aplicação da pomada, e risco de desenvolvimento de câncer de pele e linfoma (BOONE et al., 2006; TAMLER et al., 2011).

Imunossupressores, como a ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, inibidores de TNF- $\alpha$  e janus quinase apresentam até o momento poucos estudos, não sendo recomendado seu uso (BLEUEL, EBERLEIN, 2018).

## Antioxidantes

O baixo nível de catalase na epiderme sã e em atividade da doença de pacientes com vitiligo, sugere maior injúria às células causadas pelo acúmulo de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) na epiderme, e menor atividade da catalase em melanócitos estimularam a aplicação de pseudocatalase tópica e exposição à radiação UVB, com interrupção do processo de despigmentação, e surgimento de repigmentação da pele 2 a 4 meses depois do tratamento (STEINER et al., 2004).

Os antioxidantes tópicos podem ser utilizados em monoterapia ou em combinação com a fototerapia, contendo enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e catalase (PASSERON, 2017). Outra opção consiste no uso de antioxidantes sistêmicos, como a Vitamina E (400 UI/dia), Polypodium leucotomos (250 mg/3xdia) e Ginkgo biloba (60 mg/2xdia) em combinação com a fototerapia (GRIMES, NASHWATI, 2017a).

## Fototerapia e quimiofototerapia

A fototerapia é uma modalidade terapêutica empregada em diferentes dermatoses crônicas, uma vez que interfere diretamente no processo inflamatório da dermatose. Na fototerapia são utilizados os raios ultravioletas, classificados em UVA (400-320 nanômetros), UVB (320-290 nanômetros) e UVC (290 -200 nanômetros). A radiação UVA atinge a epiderme, derme superficial e média, e a UVB a epiderme (DUARTE, BUENSE, KOBATA, 2006).

A exposição da pele a radiação leva a uma menor síntese das citocinas IL-1, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ; e aumento da produção de prostaglandina E pelos queratinócitos, que causa diminuição da expressão de moléculas de adesão na superfície de macrófagos, células dendríticas e queratinócitos; diminuição da taxa de apoptose e diminuição da atividade proliferativa de queratinócitos (STEINER et al., 2004).

A fototerapia utiliza a luz UVB; na fototerapia com UVB, a radiação UVB estimula a síntese de melanina pelo aumento da atividade da tirosinase e proliferação de melanócitos, formação e melanização dos melanossomas, e transferência de melanossomas aos queratinócitos, sendo considerada a primeira escolha de tratamento do vitiligo ativo e/ou generalizado; e em crianças, gestantes e pacientes com disfunção renal ou hepática (BLEUEL, EBERLEIN, 2018).

As lâmpadas de UVB emitem ondas entre 290-320 nm de comprimento, sendo a primeira opção antes da utilização do PUVA, onde se utiliza 75 a 90% da dose eritematosa mínima (DEM), que varia conforme o fototipo de cada paciente. As sessões podem ser realizadas 3 a 5 vezes por semana, durante 2 a 3 meses. A manutenção é feita 1 a 2 vezes por mês até a remissão do quadro (DUARTE, BUENSE, KOBATA, 2006).

Outra opção consiste no uso da UVB de banda estreita, que emite onda de 311 nm que reduz a capacidade de proliferação dos queratinócitos, induz o aumento da atividade da tirosinase e proliferação de melanócitos, sendo utilizada em pacientes adultos com vitiligo segmentar ou generalizado (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014). O tratamento com UVB de banda estreita é caracterizado por causar menos efeitos adversos em comparação com fotoquimioterapias, como PUVA e UVB de amplo espectro, e com menor ocorrência de dermatite fotoalérgica, fototoxicidade, prurido e xerose (CESTARI, PESSATO, CORRÊA, 2007).

A fototerapia com PUVA utiliza lâmpadas de UVA que emitem ondas entre 320-400 nm, em associação com um psoralênico (compostos formados pela fusão de hidrocarbonetos tricíclicos a furocumarina), como o 8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen e 4,5,8-trimethoxypsoralen. Estes podem ser utilizados na forma tópica (8-methoxypsoralen, 4,5,8-trimethoxypsoralen) e sistêmica (5-methoxypsoralen). A PUVA não está indicada para crianças com menos de 12 anos de idade, pelo risco de lesão de retina (BARROS et al., 2007).

Os psoralenos podem ser utilizados pela forma oral, tópica ou combinada. Na forma oral, utiliza-se o 8-methoxypsoralen na dose de 0,2 a 0,4 mg/kg de peso 1 a 2 horas antes da exposição à radiação, na dose de 1J/cm<sup>2</sup> 2 a 3 vezes por semana com 48 horas de intervalo entre cada aplicação. Os efeitos colaterais do tratamento incluem eritema da pele, prurido, náuseas e vômitos. Este tratamento é contraindicado em caso de doença hepática, catarata, glaucoma e câncer de pele (BELLET, PROSE, 2005; BARROS et al., 2007).

Na terapia tópica, utiliza-se o 8-methoxypsoralen (0,01%), 30 a 60 minutos antes da exposição a radiação, na dose de 0,25J/cm<sup>2</sup> com aumento de 0,12 a 0,25J/cm<sup>2</sup> até ocorrência do eritema. O principal efeito colateral é o surgimento de reação bolhosa fototóxica (DUARTE, BUENSE, KOBATA, 2006; BARROS et al., 2007), o que torna obrigatório o uso de protetor solar de alto espectro (STEINER et al., 2004).

O PUVA tópico é utilizado em locais de difícil acesso pela cabine de PUVA sistêmico. É realizado em associação com fármaco estimulador da melanogênese com a luz UVA. É aplicado na pele meia hora antes do início da fotoquimioterapia e a dose varia de acordo com os locais acometidos e quantidade de lesões (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

O tratamento tópico PUVA é indicado a pacientes que apresentam manchas que se tornaram fotossensíveis pelo uso de psoralenos sistêmicos (MACEDO et al., 2012).

O PUVA sistêmico é utilizado em casos de maior comprometimento da extensão da pele. Os tipos de pele que melhor respondem ao tratamento com fototerapia são as peles escuras (DUARTE, BUENSE, KOBATA, 2006).

#### L.A.S.E.R. He Ne

O L.A.S.E.R. He Ne (Hélio-Neônio) é um laser terapêutico de baixo espectro de luz visível com comprimento de onda de 632,8 nm e densidade de energia de 6J/cm<sup>2</sup> com modo de emissão contínua, que induz a modulação de queratinócitos, melanócitos e fibroblastos. Este método é conhecido pela facilidade do feixe de raio laser penetrar

superficialmente na epiderme do paciente, o que resulta em uma repigmentação das áreas despigmentadas (MACEDO et al., 2012).

### Microfototerapia

A microfototerapia é uma variação do UVB de banda estreita, que estimula a proliferação de melanócitos, sendo utilizado no tratamento do vitiligo segmentar e não segmentar, e em pacientes com menos de 30% de comprometimento da superfície corporal, sendo indicado principalmente para crianças, uma vez que a dose de radiação acumulada é muito baixa (BELLET, PROSE, 2005).

### Cirurgia

Procedimentos cirúrgicos têm sido utilizados para tratamento do vitiligo desde a década de 70, em casos graves onde os melanócitos estão ausentes ou inativos. Diferentes técnicas são utilizadas, como enxerto epidérmico, transplante de células epidérmicas e melanócitos. No enxerto epidérmico, a pele é enxertada nas áreas despigmentadas, sendo indicado para pacientes com vitiligo segmentar. No transplante de células epidérmicas e melanócitos, é realizado o transplante autólogo em regiões despigmentadas pelo vitiligo. A técnica utiliza uma suspensão rica em melanócitos que é aplicada na área acometida, com melhores resultados nos pacientes com vitiligo segmentar (MOHAMMAD, HAMZAVI, 2017).

### Despigmentação

Pacientes adultos com vitiligo generalizado que apresentam superfície corporal superior a 50% despigmentada possuem baixa possibilidade de repigmentação, sendo a despigmentação uma alternativa mais viável para estes pacientes. Para a despigmentação da pele utiliza-se o monobenziléter de hidroquinona a 20% na forma de creme, 1 a 2 aplicações diárias, que promove despigmentação definitiva da pele, que se torna sensível a exposição solar. O fármaco promove uma despigmentação definitiva da pele, através da destruição dos melanócitos, deixando a pele sensível à exposição solar (GRIMES, NASHAWATI, 2017b).

No Brasil, o monobenziléter de hidroquinona não é comercializado e a despigmentação é realizada com solução de fenol 88%, que apresenta toxicidade para os melanócitos. A despigmentação com fenol a 88% pode ser temporária ou definitiva, pois o fenol estimula a incapacidade de produção de melanina pelos melanócitos, mas não sua destruição, existindo o risco de retorno da pigmentação em pacientes que não se protegem adequadamente da luz solar (ZANINI, MACHADO FILHO, 2005).

### Camuflagem

A camuflagem pode ser utilizada em pacientes com vitiligo em áreas como face, mãos, braços e pescoço, devido o sentimento de vergonha ou constrangimento sentido por muitos destes pacientes, em especial aqueles com pouca ou nenhuma resposta aos tratamentos (TAIEB et al., 2013; LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

### Fenilalanina tópica e sistêmica

A fenilalanina é um aminoácido precursor da tirosina, que participa da síntese de melanina, sendo indicado em crianças, mas com recidiva da doença após a suspensão do tratamento em 12 a 64% dos casos. Esta modalidade de tratamento é contraindicada em pacientes com fenilcetonúria, carcinoma cutâneo, distúrbios hepáticos e renais, gestação, lactação e em radioterapia (STEINER et al., 2004).

## Fitoterapia

O uso de extratos de plantas como o *Brosimum guadichaudii*, *Quassia amara*, e *Ammi visnaga* consiste em uma opção alternativo no tratamento do vitiligo (VIANA, GEREMIAS, 2006; LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014). O *Brosimum guadichaudii*, ou mama cadela é uma planta comum no cerrado dos estados de São Paulo, Goiás e Mato Grosso, que possui betacarotenos e psoralenos, principais furanocumarinas que possuem características fotossensíveis responsáveis pela repigmentação da pele (ROSA, NATALI, 2009). O *Quassia amara* ou quina, e a *Ammi visnaga* ou khella, são plantas encontrada em regiões tropicais e subtropicais, que possui compostos furanocumarinos em suas sementes, com estrutura química semelhante aos psoralenos, sendo utilizados de forma local ou sistêmica no tratamento do vitiligo (ROSA, NATALI, 2009).

Outras plantas da flora brasileira como *Echinodorus grandijorus*, *Anchietea salutaris*, *Boerhavia hirsuta* e *Baccaris trimera*, são ricas em flavonoides, taninos e alcalóides, sendo também utilizados para promover a repigmentação de regiões despigmentadas em pacientes com vitiligo (VIANA, GEREMIAS, 2006).

## CONSIDERAÇÕES

O vitiligo é uma doença cutânea adquirida não contagiosa caracterizada por lesões despigmentadas ou máculas acrômicas na pele, devido morte ou diminuição local do número de melanócitos. Diversos fatores são associados ao surgimento da doença, e a predisposição genética, associada a autoimunidade e estresse oxidativo merecem maior destaque. O tratamento do vitiligo consiste em recuperar a pigmentação da pele, seja pelo reestabelecimento do número de melanócitos e/ou sua habilidade de produzir melanina. Devido ao grande incômodo relatado pelos pacientes com vitiligo, quanto a estética e por atos de discriminação que estes sofrem, que afetam o estado psicológico e seu convívio na sociedade, é fundamental que o tratamento seja iniciado o mais breve possível.

## REFERÊNCIAS

- AL-FOUZAN, A.; et al. Study of HLA class I/IL and T lymphocyte subsets in Kuwaiti vitiligo patients. *Eur J Immunogenet.* v.22, n.2, p.209-213, 1995.
- ALKHATEEB, A.; et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune disease in caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* v.16, p.208-214, 2003.
- AL-SHOBAILI, H.A. Update on the genetics characterization of vitiligo. *Int J Health Sci.* v.5, n.2, p.167-179, 2011.
- ANTELO, D. P.; FILGUEIRA, A. L.; CUNHA, J. M. T. Aspectos imunopatológicos do vitiligo. *Med Cutan Ibero Lat Am.* v.36, n.3, p.39-43, 2008.
- BARROS, J.A.; et al. Vitiligo: avaliação histológica e clínica após curetagem sequencial. *An Bras Dermatol.* v.82, n.4, p.327-335, 2007.
- BELLET, J.S.; PROSE, N.S. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. *An. Bras. Dermatol.* v.80, n.6, p.631-636, 2005.
- BLEUEL, R.; EBERLEIN, B. Therapeutic management of vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges.* v.16, n.11, p.1309-1313, 2018.
- BONIFACE, K.; et al. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* v.54, n.1, p.52-67, 2018.
- BOONE, B.; et al. Topical pimecrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol.* v.17, n.1, p.1-7, 2006.

- BORTOLOSO, A.; SANTOS, V.L.P. Estudo de Caso: influência dos raios ultravioleta no tratamento do vitiligo. *UniBrasil*. v.8, p.1-13, 2011.
- CESTARI, T.F.; PASSATO, S.; CORRÊA, G.P. Fototerapia- aplicações clínicas *An Brasil Dermatol*. v. 82, n. 1, p. 5-6, 2007.
- DAHIR, A.M.; THOMSEN, S.F. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol*. v.57, n.10, p.1157-1164, 2018.
- DUARTE, I.; BUENSE, R. Vitiligo. *RBM. Rev Bras Med*. v.72, p.5-9, 2016.
- DUARTE, I.; BUENSE, R.; KOBATA, C. Fototerapia. *An. Bras. Dermatol*. v.81, n.1, p.74-82. 2006.
- DUNLAP, R.; et al. Pigmentation traits, sun exposure, and risk of incidente vitiligo in women. *J Invest Dermatol*. v.137, n.6, p.1234-1239, 2017.
- DUNSTON, G.M.; HALDER, R.M. Vitiligo is associated with HLA-DR4 in black patientes. A preliminar report. *Arch Dermatol*. v.126, n.1, p.56-60, 1990.
- FISHMAN, P.; et al. Vitiligo autoantibodies are effective against melanoma. *Cancer*. v.72, n.8, p.2365-2369, 1993.
- GRIMES, P.E.; NASHAWATI, R. Depigmentation therapies for vitiligo. *Dermatol Clin*. v.35, p.219-227, 2017b.
- GRIMES, P.E.; NASHAWATI, R. The role of diet and supplements in vitiligo management. *Dermatol Clin*. v.35, p.235-243, 2017a.
- HAITAO, R.; et al. Autoimmune encephalitis associated with vitiligo? *J Neuroimmunol*. v.15, n.310, p.14-16, 2017.
- HERINJAINA, R.M.; et al. Effects of six compunds with diferente Chemical structures on melanogenesis. *Chin J Nat Med*. v.16, n.10, p.766-773, 2018.
- KIM, S.M.; LEE, H.S.; HANN, S.K. The Efficacy of low dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patientes. *Int J Dermatol*. v.38, p.546-550, 1999.
- KRISTAL, L.; PROSE, N. Weinberg's color Atlas of pediatric dermatology, fifth edition. McGraw Hill Education. 2017.
- LIU, C.W.; HUANG, Y.C. Vitiligo and autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges*. v.16, n.7, p.845-851, 2018.
- LUZ, L.L.; SANTOS, S.L.; PARTATA, A. Vitiligo e seu tratamento. *Revista Científica do ITPAC*. v.7, n.3, p.5-24, 2014.
- MACEDO, A.C.B.; et al. Efeitos da aplicação do L.A.S.E.R. HeNe e do ultravioleta B no vitiligo. *Fisioter Mov*. v. 25, n. 3, p. 481-488, 2012.
- MERIMSKY, O.; et al., Melanoma-associated hypopigmentation: where are the antibodies? *Am J Clin Oncol*. v.19, n.6, p.613-618, 1996.
- MOHAMMAD, T.F.; HAMZAVI, I.H. Surgical therapies for vitiligo. *Dermatol Clin*. v.35, 193-203, 2017.
- NAPOLITANO, M.; PATRUNO, C. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) a possible target for the treatment of skin disease. *Med Hypotheses*. v.116, p.96-100, 2018.
- NAUGHTON, G.K.; REGGIARDO, D.; BYSTRYN, J.C. Correlation between vitiligo antibodies and extent of despigmentation in vitiligo. *J AM Acad Dermatol*. v.15, n.1, p.978-981, 1986.
- NOGUEIRA, L. S. C.; ZANCANARO, P. C. Q.; AZAMBUJA, R. D. Vitiligo e emoções. *An Bras Dermatol*. v.84, n.1, p.39-43, 2009.

- NUNES, D.H.; ESSER, L.M. H. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireoide. *An Bras Dermatol.* v.86, n.2, p.241-248, 2011.
- ORECCHIA, G.; et al. Vitiligo is associated with a significant increase in HLA-A30, Cw6 and DQw3 and a decrease in C4A0Q in northern Italian patients. *Dermatology.* v.185, n.2, p.123-127, 1992.
- PASSERON, T. Medical and maintenance treatment for vitiligo. *Dermatol Clin.* v.35, p.163-170, 2017.
- PENA-IRÚN, A. Hashimoto's encephalopathy associated with primary biliary cirrhosis and vitiligo. *Med Clin.* v.146, n.6, p.e31-e32, 2016.
- PEY, A.L.; et al. Specific interaction of the diastereomers 7(R)-and 7(S)-tetrahydrobiopterin with phenylalanine hydroxylase: implications for understanding primapterinuria and vitiligo. *FASEB J.* v.20, n.12, p.2130-2132, 2006.
- ROSA, E.C.; NATALI, M.R.M. Vitiligo: um problema que não pode passar em branco. *Rev Saud Pesq.* v.2, n.1, p.119-126, 2009.
- SCHALLREUTER, K.U.; et al. Activation/deactivation of acetylcholinesterase by H2O2: more evidence for oxidative stress in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun.* v.315, n.2, p.502-508, 2004.
- SCHALLREUTER, K.U.; et al. Histocompatibility antigens in vitiligo: Hamburg study on 102 patients from northern Germany. *Dermatology.* v.187, n.3, p.186-192, 1993.
- SCHALLREUTER, K.U.; et al. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science.* v.263, n.5152, p.1444-1446, 1994.
- SEITER, S.; et al. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol.* v.39, p.624-627, 2000.
- SHAN, N.; et al. Unchecked immunity: a unique case of sequential immune-related adverse events with pembrolizumab. *J Immunother Cancer.* v.7, n.1, p.247-253, 2019.
- SHARMA, C.; SHARMA, M.; PRASAD, K. Involvement of different genes expressions during immunological and inflammatory responses in vitiligo. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* v.27, n.3, p.277-287, 2017.
- SHEN, C.; et al. Genetic susceptibility to vitiligo: GWAS approaches for identifying vitiligo susceptibility genes and loci. *Front Genet.* v.7, p.1-12, 2016.
- SILVA, C.M.R.; Vitiligo na infância: características clínicas e epidemiológicas. *An Bras Dermatol.* v.82, n.1, p.47-51, 2007.
- SING, M.; et al. Cytokines: the yin and yang of vitiligo pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol.* v.15, n.2, p.177-188, 2019.
- SINGH, A.; KORNEHL, H.; MILGRAUM, S. Segmental vitiligo following encephalitis. *Pediatr Dermatol.* v.27, n.6, p.624-625, 2010.
- SPEECKAERT, R.; VAN GEEL, N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* v.18, n.6, p.733-744, 2017.
- SPRITZ, R.; ANDERSEN, G. Genetic of vitiligo. *Dermatol Clin.* v.35, n.2, p.245-255, 2017.
- STEINER, D.; et al. Vitiligo. *An. Brasil. Dermatol.* v.79, n.3, p.335-351, 2004.
- TAIEB, A.; et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European dermatology Forum Consensus. *Br J Dermatol.* v.168, p.5-19, 2013.
- TAMLER, C.; et al. Pomada de tacrolimo 0,1% no tratamento de vitiligo: série de casos. *An Bras Dermatol.* v.86, n.1, p.169-171, 2011.

VEASY, J.V.; MIGUEL, B.A.F.; BEDRIKOW, R.B. Lâmpada de Wood na dermatologia: aplicações na prática diária. Surg Cosmet Dermatol. v.9, n.4, p.328-330, 2017.

VIANA, E.; GEREMIAS, R. A caracterização do vitiligo e o uso de plantas para o seu tratamento. EDIUNESC. v.4, n.1, p.41-47. 2006.

XIA, Q.; et al. MHC haplotypic Association in Chinese Han patients with vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol. v.20, n.8, p.941-946, 2006.

ZAMANI, M.; et al. Linkage and Association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch populations. Br J Dermatol. v.145, n.1, p.90-94, 2001.

ZANINI, M.; MACHADO FILHO, C.A.S. Terapia despigmentante para vitiligo generalizado com solução tópica de fenol 88%. An Brasil Dermatol. v.80, n.4, p.415-416, 2005.