



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U nº 198, de 14/10/2016
ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL LUTERANA DO BRASIL

Olinda da Silva Araujo

VITILIGO: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Palmas - TO

2016

Olinda da Silva Araujo

VITILIGO: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Ciências Farmacêuticas do curso de Farmácia, coordenado pela Prof.^a Me. Grace Priscila Pelissari Setti, no Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: Prof.^a Me. Elisângela Luiza Vieira L. B. dos Santos

Palmas – TO

2016

Olinda da Silva Araujo

VITILIGO: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Ciências Farmacêuticas do curso de Farmácia, coordenado pela Prof.^a Me. Grace Priscila Pelissari Setti, no Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: Prof.^a Me. Elisângela Luiza Vieira L. B. dos Santos

Aprovado em: ____ / ____ / 2016.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Me. Elisângela Luiza Vieira Lopes Bassani dos Santos
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP/ULBRA

Prof.^a Me. Áurea Welter
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP/ULBRA

Prof. Me. Divino José Otaviano
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP/ULBRA

PALMAS – TO

2016

Ao meu esposo Carlos Marcelino, grande amor, companheiro e amigo, pelo seu companheirismo nos bons momentos, nas adversidades e pelos incentivos na elaboração deste estudo.

Ao meu filho Arthur Marcelino meu maior estímulo nas atividades do dia-a-dia, pela sua participação tão recente e intensa em minha vida, auxiliando-me para novos aprendizados.

Aos meus pais Maria da Silva Araujo e Jaime Alves de Araujo (in memoriam) meus maiores professores, pelo exemplo de vida, carinho e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me guiado e auxiliado durante toda essa caminhada, pois sem sua ajuda jamais teria chegado até aqui.

Agradeço aos meus irmãos Otacílio, Ana Maria e Osmarina que estiveram prontos para me ajudar nos momentos de necessidades.

Agradeço minha sogra Maria Luiza que sempre me apoiou durante toda essa jornada.

Agradeço minhas cunhadas Carliene Marcelina e Derma Rodrigues que sempre estiveram prontas para me atender nos momentos mais adversos com apoio e carinho sempre que precisei.

Em especial, agradeço à minha querida orientadora Prof.^a Me Elisângela Luiza Vieira Lopes que me orientou e instruiu. Durante a elaboração deste trabalho me acompanhou em todas as etapas com paciência e carinho. Muito obrigada pela confiança e sugestões que contribuíram na elaboração deste trabalho, minha eterna gratidão.

Agradeço também a demais professores do curso, em especial à Prof.^a Dr.^a Dayane Otero Rodrigues por quem tenho grande respeito e admiração; à Prof.^a Me. Áurea Welter, por quem tenho grande admiração; à Prof.^a Me Grace Setti, que admiro muito e seu esposo, Prof.^o Me. Daniel Setti; à Prof.^a Me. Isis Castro; à Prof.^a Me. Iolanda Castro pessoa querida a qual tenho grande admiração; à Prof.^a Me. Juliane Panontin; à Prof.^a Me. Marta Pavlak a qual eu gosto muito por suas aulas alegres e ao Prof. Me. Divino Otaviano do curso de Biomedicina que é a alegria em pessoa, o qual tenho grande admiração. Agradeço também aos meus primeiros professores: Me. Marcos Amorim e a Prof.^a Me. Erminiana de Mendonça; por último, mas não menos importante agradeço a todos os demais professores que contribuíram para minha formação.

A todos os meus amigos e colegas de curso, seria impossível citar todos, agradeço pelo amor, respeito, dedicação, sinceridade e carinho, espero que nos reencontremos após esta etapa.

O senhor é o meu pastor, nada me faltará.

Deitar-me faz em verdes pastos, guia-me mansamente a águas tranquilas.

Refrigera a minha alma; guia-me pelas veredas da justiça, por amor do seu nome.

Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal algum,

porque tu estás comigo; a tua vara e o teu cajado me consolam.

Preparas uma mesa perante mim na presença dos meus inimigos, unges a minha

cabeça com óleo, o meu cálice transborda.

Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias da minha

vida; e habitarei na casa do Senhor por longos dias.

Salmo 23:1-6

RESUMO

ARAÚJO, O. S. **Vitiligo: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento.** 2016. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso – (Graduação em Farmácia), Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas-TO.

A pele é o maior órgão do corpo humano, em área superficial e peso, sendo formada pelas camadas, epiderme, derme e hipoderme. O tecido cutâneo apresenta diversas funções como proteção para as estruturas internas do corpo, defesa imunológica, regulação da temperatura corporal, sensibilidade cutânea, proteção contra os raios ultravioleta, e entrada de microrganismos. Dentre as diversas doenças que acometem a pele o vitiligo é uma leucopatia adquirida, que afeta um número significativo de pessoas. Suas complicações e impactos reduzem a qualidade de vida de seus portadores. Deste modo, este trabalho tem por objetivo apresentar a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do Vitiligo. Para demonstrar essa temática, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados a respeito do tema em questão, no qual procurou-se compreender as variáveis envolvidas nessa enfermidade. Verificou-se que o vitiligo apresenta fisiopatologia complexa e acredita-se que, seja provocada pela destruição dos melanócitos na camada basal da pele. O diagnóstico é obtido pela luz de Wood, que é de suma importância por tornar as lesões mais evidentes permitindo verificar a extensão da afecção, exames laboratoriais e a biópsia da pele favorecem o diagnóstico diferencial com outras doenças hipocromiantes. O tratamento pode ser medicamentoso com uso de corticosteróides e psoralenos, imunomoduladores sistêmicos dentre outros como fotoquimioterapia, despigmentação, enxertos e o betacaroteno. Portanto, faz-se necessário maior atenção por parte dos profissionais da saúde para que o tratamento comece precocemente a fim de evitar que as manchas fiquem resistentes. Sabe-se que uma vez instalada, pode provocar alterações emocionais, comprometimento da autoestima e das relações sociais do indivíduo com vitiligo.

Palavras-chave: Hipocromia. Despigmentação. Melanócitos. Luz de Wood.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIRE - Regulador autoimune
AIS1 - Locus de susceptibilidade autoimune
CMV - Citomegalovirus
COMT - Catecol -O - methyltransferase
CTLA4 - Linfócito T citotóxico associado 4
ECA - Enzima de conversão da angiotensina
ELISA - Teste imunoenzimático para detecção de anticorpos específicos
ESR1 - Receptor de estrógeno 1
EUA - Estados Unidos da América
FDA - Food and Drug Administration
GCH1 GTP - Ciclodiolase 1 ou guanosina trifosfato ciclodiolase 1
JAK- Janus quinase
KUVA- Radiação ultravioleta
LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico
MEL - Luz monocromática excimer
MHC- Complexo principal de histocompatibilidade
PCR - Reação de polimerase em cadeia
PUVA - Fotoquimioterapia
SLEV1 - Lúpus eritematoso sistêmico relacionado ao vitiligo
T4 - Hormônio tiroxina livre
TRP - Tirosinase
TSH - Hormônio estimulante da tireoide
UV- Ultravioleta
UVA - Ultravioleta A
UVB - Ultravioleta B
VIT1 - Antígeno associado ao vitiligo
VNS - Vitiligo Não Segmentar
VS - Vitiligo segmentar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura microscópica da pele.....	17
Figura 2 - Vitiligo focal.....	19
Figura 3 - Vitiligo mucoso.....	20
Figura 4 - Vitiligo acrofacial.....	20
Figura 5 - Vitiligo vulgar.....	21
Figura 6 - Vitiligo universal.....	21
Figura 7 - Vitiligo segmentar.....	22
Figura 8 - Evolução do tratamento em 68 dias com o afamelanotide em adição à terapia nbUVB.....	35
Figura 9 - (a) paciente com vitiligo antes da terapia KUVA local; (b) pontos de repigmentação durante a terapia KUVA local; (c) repigmentação total após a terapia KUVA.....	37
Figura 10 - (a) Vitiligo das mãos antes do tratamento com MEL e Quelina 4%; (b) boa repigmentação após 12 semanas de tratamentos 1x/semana.....	37
Figura 11 - Evolução do tratamento com uso de quelina a 5 % em fitalite.....	37
Figura 12 - No início do estudo, numerosas máculas brancas são evidentes.....	40
Figura 13 - Após 5 meses de tratamento, a repigmentação está quase completa.....	40
Figura 14 - No início do estudo, numerosas máculas brancas são evidentes.....	40
Figura 15 - Após 5 meses de tratamento, a repigmentação está quase completa.....	40

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 METODOLOGIA.....	14
4.1 A pele.....	15
4.2 Vitiligo.....	18
4.3 Classificação do vitiligo	18
4.3.1 Vitiligo focal.....	19
4.3.2 Vitiligo mucoso	20
4.3.3 Vitiligo acrofacial	20
4.3.4 Vitiligo generalizado	21
4.3.5 Vitiligo universal	21
4.3.6 Vitiligo segmentar	22
4.3.7 Classificação Histopatológica	22
4.4 Epidemiologia.....	23
4.5 Etiologia e fisiopatologia.....	25
4.5.1 Fatores genéticos	27
4.5.2 Fatores autoimunes	28
4.5.3 Fatores bioquímicos.....	28
4.5.4 Fatores oxidativos.....	29
4.5.5 Fatores neurais.....	29
4.5.6 Fatores virais	30
4.5.7 Fatores ambientais	30
4.5.8 Fatores de transdução intracelular	30
4.6 Diagnóstico.....	31
4.6.1 Diagnóstico pela Luz de Wood	31
4.6.2 Diagnóstico laboratorial	32

4.6.3 Diagnóstico histológico	32
4.6.4 Diagnóstico diferencial.....	32
4.7 Tratamento.....	32
4.7.1 Corticosteróides e psoralenos	33
4.7.2 Afamelanotide	34
4.7.3 Quelina	35
4.7.4 Antioxidantes.....	38
4.7.5 Imunomoduladores	38
4.7.6 Outros tratamentos.....	38
4.7.6.1 Fotoquimioterapia.....	38
4.7.6.2 Despigmentação.....	39
4.7.6.3 Enxertos	39
4.7.6.4 Betacaroteno	39
4.7.6.5 Inibidores da proteína Janus quinase	39
4.8 Acompanhamento multiprofissional	41
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença caracterizada pela despigmentação crônica da pele. São diversas as teorias que buscam explicar essa patologia, porém, a mais aceita é a teoria autoimune. Segundo essa teoria, as células de defesa passam, passam a atacar os melanócitos (BELLET; PROSE, 2005; MACEDO et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2014; LUZIO; PALUDO; TAUCHMANN, 2015).

Com a morte dos melanócitos cessando a produção de melanina e a pele perde sua cor, tornando-se branca. O vitiligo pode transformar completamente o aspecto estético e visual, podendo por vezes causar constrangimentos ao paciente. Diversos estudos verificaram a qualidade de vida em pacientes com vitiligo, baixa autoestima e imagem corporal ruim foram observados entre os pacientes, além de importantes distúrbios psiquiátricos (sendo de até 25% em um estudo) (BELLET; PROSE, 2005).

É uma doença que apenas um por cento da população apresenta, e 23% a 26% das crianças com a enfermidade têm menos de 12 anos de idade. Porém a média de idade que inicia a doença é em torno da segunda até a terceira década de vida. Adultos e crianças dos dois gêneros são igualmente acometidos, mas alguns estudos apontam uma leve preponderância de casos entre o gênero feminino, provavelmente devido a maiores consequências psicossociais causadas por essa dermatose, mas esse dado ainda não é considerado estatisticamente significativo, pois existem taxas demonstrando acometimento semelhante entre os gêneros. É a hipomelanose adquirida mais frequente. Deste modo esta é uma questão especial em crianças e adolescentes, pois estes ainda estão em processo de formação e desenvolvendo seu senso de identidade. (BELLET; PROSE, 2005; NUNES; ESSER, 2011; CAVALCANTE et al., 2015).

Diante disso, o dermatologista para oferecer auxílio ao paciente deve considerar esse aspecto da dermatose e oferecer uma abordagem mais humanizada do problema. Uma palavra errada, uma entonação inadequada, uma frase infeliz pode ter repercussões desastrosas para determinado indivíduo, comprometendo seriamente o tratamento da afecção (NOGUEIRA; ZANCANARO; AZAMBUJA, 2009).

Dada à relevância do tema, esse estudo pretende proporcionar o conhecimento sobre o vitiligo, como também informar a população em geral sobre os problemas que ele causa, a importância do diagnóstico precoce da doença, assim como os tratamentos já existentes e as causas desta patologia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Apresentar a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do vitiligo.

2.2 Objetivos específicos

- Conceituar, a pele e suas principais funções;
- Caracterizar o vitiligo e sua epidemiologia;
- Classificar a doença e expor as suas manifestações clínicas;
- Apresentar os métodos de diagnósticos;
- Apresentar os esquemas terapêuticos mais utilizados.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura de caráter descritivo, realizado a partir de levantamento bibliográfico de bases de dados online, através do Google Acadêmico, Scielo, PubMed, Lilacs, Capes e livros consultados na biblioteca do CEULP/ULBRA contemplando o período de 1985 a 2016. Foram utilizadas as palavras de busca: vitiligo, pele, fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Após a seleção fez-se leitura dos materiais obtidos sendo coletadas as informações adequadas aos objetivos propostos neste trabalho.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 A pele

Segundo Applegate, (2012) e Anderson, (2014), a pele é um órgão formado por diferentes tecidos reunidos para realizar funções específicas. Sendo o maior órgão do corpo humano, tanto em área superficial quanto em peso. Tem peso médio entre 4 e 5 kg e é de fundamental importância para a manutenção da vida.

Estruturalmente, a pele é constituída de duas partes principais. A porção externa mais delgada que é composta pelo epitélio é chamada epiderme. A epiderme está fixada à parte de tecido conjuntivo interna mais espessa que é denominada derme. Sob a derme está uma camada subcutânea, também chamada de hipoderme, que fixa a pele às estruturas subjacentes. Cada uma dessas camadas desempenham um importante papel na execução das funções diárias da pele (APPLEGATE, 2012; ANDERSON, 2014).

A camada mais externa da pele é a epiderme, que é composta de epitélio escamoso estratificado queratinizado e contém quatro tipos de células, entre elas o mais numeroso (cerca de 90%) é conhecido como queratinócito, uma célula que sofre queratinação (TORTORA; DERRICKSON, 2012). Neste processo de queratinação, as células formadas nas camadas basais são empurradas para cima acumulando queratina, uma proteína que ajuda a proteger a pele e o tecido subjacente (SILVERTHORN, 2010; TORTORA; DERRICKSON, 2012; ANDERSON, 2014).

Já o segundo tipo de células que formam a epiderme são chamadas de melanócitos, também encontradas na derme. Os melanócitos são derivados da crista neural, sendo estes os responsáveis pela produção dos pigmentos da família da melanina que são armazenados nos melanossomos. Os melanócitos se encontram em quantidades iguais em todos os seres humanos, mas os indivíduos de pele escura apresentam maior quantidade de melanossomos do que aqueles com a pele mais clara (SILVERTHORN, 2010; TORTORA; DERRICKSON, 2012; ANDERSON, 2014).

A melanina (do grego melas-preto) é o principal elemento responsável pela cor da pele, cabelos e olhos. É formada pelos melanócitos, de origem nervosa, que na epiderme, se localizam entre as células da camada basal ou logo abaixo, na derme. A melanina é vista no citoplasma dos melanócitos, nas células da camada basal e, mais raramente, sobretudo em pretos, no citoplasma das demais células da epiderme, sob a forma de grânulos pardacentos ou negros. Também na derme, pouco abaixo da epiderme, há células contendo melanina denominadas melanóforos. Estes são macrófagos que não formam o pigmento, mas transportam-no. Os melanócitos formam a melanina por oxidação da tirosina, da qual se origina a dioxifenilalanina ou DOPA e, desta, a melanina. A oxidação é catalisada pela enzima tirosinase, existente no citoplasma dos melanócitos. A melanina cora-se de negro pelo nitrato de prata, reação utilizada para destacar mais a melanina (e enegrecer cabelos

brancos). A diminuição ou perda da pigmentação da pele é vista em dermatites (lepra), cicatrizes, manchas senis, vitiligo, albinismo etc., em consequência da formação deficitária de melanina pelos melanócitos (FARIA, 2003).

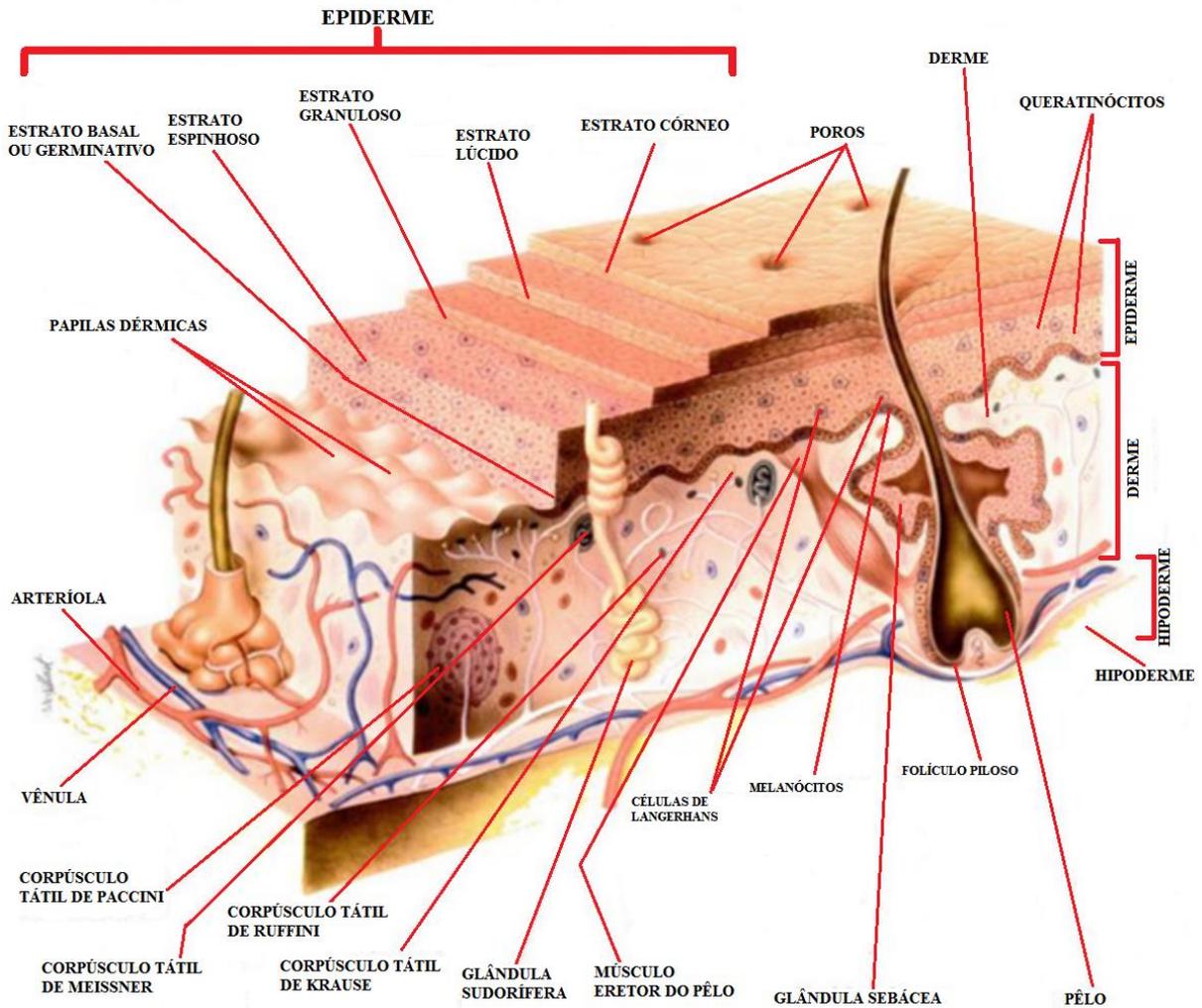
O terceiro tipo de célula que constitui a epiderme é conhecido como células de Langerhans. Estas células funcionam nas respostas imunológicas e são facilmente lesadas pela radiação ultravioleta (UV). Estas células estão localizadas na camada mais profunda da epiderme da pele branca. O quarto tipo é composto pelas células de Merkel, acredita-se que participem da sensação do tato (SILVERTHORN, 2010).

A camada média da pele é a derme, sendo que o principal tipo de células encontradas são os fibroblastos que produzem as fibras colágenas e elásticas que conferem suporte mecânico para a pele. Na derme encontram-se também vasos sanguíneos e nervos. A derme é uma região altamente vascularizada (TORTORA; DERRICKSON, 2012; ANDERSON, 2014).

A camada mais profunda é a hipoderme, também chamada de tela subcutânea, fixa a pele nos músculos subjacentes. Constituída de tecido conjuntivo com abundante tecido adiposo, atua como isolante térmico e pode ser usado como fonte de energia (APPLEGATE, 2012; TORTORA; DERRICKSON, 2012).

Abaixo a Figura 1 destaca a constituição da estrutura microscópica da pele.

Figura 1 - Estrutura microscópica da pele



Fonte: (ORTE; VIGUÉ, 2007).

A pele apresenta diversas funções como; proteção, defesa imunológica, sensibilidade cutânea, evita a desidratação, regulação da temperatura corporal e na defesa imunológica, a pele cobre o corpo e fornece uma barreira física que protege os tecidos subjacentes da abrasão física e radiação UV, na defesa imunológica através de células imunes, da epiderme (células Langerhans) são componentes importantes do sistema imunológico que expulsam os elementos invasores do corpo, e evita a desidratação, reduzindo a perda de água (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

Dentre as numerosas funções da pele estão ainda à regulação da temperatura corporal. Em relação à elevada temperatura ambiental ou exercício extenuante, como também a evaporação do suor, a pele auxilia a normalizar a temperatura corporal elevada. Por conter abundantes terminações nervosas e receptores, a pele detecta estímulos relacionados à temperatura, ao tato, à pressão e à dor. Há também excreção de pequenas quantidades de água, sais e vários compostos orgânicos (componentes da transpiração) pelas glândulas

sudoríparas. A exposição da pele à radiação UV auxilia na produção de vitamina D, uma substância que ajuda a absorção de cálcio e fósforo pelo sistema digestório para a circulação sanguínea (SILVERTHORN, 2010; TORTORA; DERRICKSON, 2012).

4.2 Vitiligo

O vitiligo é uma patologia relatada desde os tempos antigos, observada pela primeira vez em 1500 a.C. Acredita-se que o termo vitiligo derive de *vitelius* (vitelo), do grego, e indica a semelhança das manchas brancas da doença com as do pelo de um bezerro. O pioneiro no uso do termo é o médico romano Celsus, no século II (BELLET; PROSE, 2005; ROSA; NATALI, 2009; VIZANI et al., 2014).

O vitiligo é caracterizado pela perda de pigmentação adquirida, tendo como característica histológica a ausência de melanócitos epidérmicos, representado por manchas nitidamente despigmentadas, podendo aparecer em qualquer região da pele. (BELLET; PROSE, 2005; ROSA; NATALI, 2009; VIZANI et al., 2014).

Inicialmente surgem manchas hipocrômicas, em seguida, acrômicas e marfínicas de limites nítidos, normalmente com bordas hiperpigmentadas, aparência e proporções variáveis não pruriginosas. Com tendência à distribuição simétrica e preferência por áreas maleolares, punhos, face, anterolateral das pernas, dorso das mãos, dedos, axilas, pescoço e genitália; no couro cabeludo há poliose (perda da melanina ciliar). É raro nas palmas das mãos e plantas dos pés, porém frequente nas regiões perioral e periorbítária, podendo atingir os olhos. Em cerca de 7% dos portadores, o vitiligo gera uma uveíte subclínica e eventualmente lesão na mácula. A ocorrência de vitiligo em doentes com patologias oculares (uveíte e irite) é significativamente maior do que na população em geral, a perda da pigmentação em pessoas de pele clara pode não ser aparente, mas em indivíduos negros pode ser desfigurante. (HABIF, 2012).

A história natural da doença tem um curso com espalhamento muito rápido (em alguns meses) e em seguida estabiliza, ou um espalhamento lento pelo corpo (durante anos). Os locais sujeitos a trauma, como os cotovelos, podem desenvolver vitiligo (BELLET; PROSE, 2005; ROSA; NATALI, 2009; VIZANI et al., 2014).

4.3 Classificação do vitiligo

Nos últimos anos foram propostos diferentes sistemas de classificação clínica da doença, porque nem todos os casos se comportam da mesma forma, ou têm as mesmas características, as quais dependem da distribuição e do tamanho da superfície atingida, sendo divididas em localizada, generalizada e universal (NUNES; ESSER, 2011; HABIF, 2012).

A forma localizada e composta pelos seguintes tipos: focal, que se diferencia pela presença de uma ou mais máculas em determinada área, sem distribuição específica; segmentar, que está caracterizado pela presença de uma ou mais máculas seguindo a distribuição de um dermatomo; e mucoso, no qual só a membrana mucosa é afetada (NUNES; ESSER, 2011; HABIF, 2012).

Quando se apresenta no tipo mais comum (generalizado), há um padrão razoavelmente simétrico de máculas brancas com bordas bem definidas e envolve os seguintes tipos: acrofacial, caracterizado pela presença de lesões típicas na parte distal das extremidades e na face; vulgar, que são manchas acrômicas com distribuição variável, e mistas, quando ocorre a combinação de dois ou mais tipos. A forma universal corresponde à despigmentação de 50% da pele e/ou mucosas (NUNES; ESSER, 2011; HABIF, 2012).

Silva e colaboradores (2007), e Sousa, (2015) classificam o vitiligo como Vitiligo Não Segmentar (VNS): grupo composto pelas formas focal, mucoso, acrofacial, generalizada ou comum e universal, e Vitiligo Segmentar (VS).

O vitiligo não segmentar inicia em qualquer idade, com aparecimento de novas lesões no decorrer da vida do paciente, caracteriza-se por máculas distribuídas simetricamente, sendo a forma mais comum, normalmente de evolução instável e crônica. Essa forma clínica é a mais sujeita aos fenômenos de Koebner (SILVA et al., 2007; SOUSA, 2015).

4.3.1 Vitiligo focal

É caracterizado por uma ou algumas máculas sobre uma região localizada, distribuição do tipo não dermatomo, mais comum no seguimento do nervo trigêmeo, embora possa ocorrer em outros lugares como pescoço e tronco (PICARDO; TAÏEB, 2010).

A Figura 2 abaixo destaca a distribuição do vitiligo focal acima falado.

Figura 2 - Vitiligo focal



Fonte: (WEINBERG; PROSE; KRISTAL, 2008).

4.3.2 Vitiligo mucoso

Membranas mucosas são exclusivamente acometidas, preferencialmente em locais de traumas leves por fricção. Pode-se desenvolver também em ferimentos mais graves como cortes e afetam a via oral e mucosa genital. Pode apresentar-se como parte do vitiligo não segmentar ou como a única característica do vitiligo (PICARDO; TAÏEB, 2010; VIZANI et al., 2014; BOLOGNIA; JORIZZO; SCHAFFER, 2015).

A Figura 3 abaixo destaca a distribuição do vitiligo mucoso acima destacado.

Figura 3 - Vitiligo mucoso



Fonte: (OAKLEY, 2015).

4.3.3 Vitiligo acrofacial

Afeta áreas faciais, preferencialmente, e extremidades distais. O vitiligo periorifacial envolve a pele, face, cabeça, em torno dos olhos, nariz, ouvidos, mãos, pés, boca e ânus. São comuns na região peribucal e extremidade dos dígitos (SILVA et al., 2007; PICARDO; TAÏEB, 2010; SOUSA, 2015).

A Figura 4 abaixo destaca a distribuição do vitiligo acrofacial.

Figura 4 - Vitiligo acrofacial



Fonte: (WEINBERG; PROSE; KRISTAL, 2008).

4.3.4 Vitiligo generalizado

Este é o tipo mais comum, as manchas apresentadas são despigmentadas, amplas e simetricamente distribuídas. Este tipo também é conhecido como vitiligo vulgaris (PICARDO; TAÏEB, 2010; DIAS, 2014; VIZANI et al., 2014).

A Figura 5 abaixo destaca a distribuição do vitiligo generalizado/vulgar.

Figura 5 - Vitiligo Vulgar



Fonte: (WEINBERG; PROSE; KRISTAL, 2008).

4.3.5 Vitiligo universal

É caracterizado pela completa ou quase completa despigmentação com possibilidade de pequenas áreas pigmentadas perifoliculares e nas áreas expostas ao sol. É a forma mais grave de vitiligo não segmentar, este tipo geralmente está associado as síndromes endócrinas (PICARDO; TAÏEB, 2010; DIAS, 2014; VIZANI et al., 2014).

A Figura 6 abaixo destaca a distribuição do vitiligo universal.

Figura 6 - Vitiligo universal



Fonte: (WEINBERG; PROSE; KRISTAL, 2008).

4.3.6 Vitiligo segmentar

O vitiligo segmentar (VS) pode ser uni, bi ou multissegmentar. A forma unissegmentar é a mais comum e consiste na presença de uma ou mais manchas brancas em um lado do corpo, geralmente respeitando a linha média corporal, com envolvimento dos pelos (leucotríquia) e no rápido início do quadro. Menos comumente, pode atingir dois ou mais segmentos e até ocorrer distribuição segmentar bilateral, com início concomitante ou não (SILVA et al., 2007; SOUSA, 2015).

O vitiligo segmentar acomete jovens e as máculas distribuem-se mais unilateralmente acompanhando dermatômos, linhas de Blaschko ou linhas de acupuntura, sendo mais raro, de início precoce, rápida evolução com lesões persistentes. Após um ano de acometimento ocorre interrupção da progressão das lesões. (SILVA et al., 2007; SOUSA, 2015).

A Figura 7 destaca a distribuição do vitiligo segmentar.

Figura 7 - Vitiligo segmentar



Fonte: (SILVA et al., 2007).

4.3.7 Classificação Histopatológica

Alterações histopatológicas diferem de acordo com as 3 fases da doença: estágios iniciais, lesões estabelecidas e lesões de longa data; vitiligo de lesões estabelecida e lesões de longa data mostram ausência de melanina na camada epidérmica da pele. Além disso, nas lesões de vitiligo de longa data, possuem alterações degenerativas de nervos cutâneos e estruturas anexas como pele e cabelo. Em contraste, nas lesões em fase inicial, pode haver inflamação linfocítica infiltrada na margem da lesão de vitiligo. A inflamação é normalmente liquenóide com pouco ou nenhum dano epidérmico. Além disso, alguns melanócitos e melanina estão presentes na camada basal da epiderme que podem estar reduzidos ou não (PICARDO; TAÏEB, 2010).

4.4 Epidemiologia

O vitiligo é a leucodermia adquirida mais frequente, em diferentes populações. Aproximadamente 1% a 2% da população é afetada e 50% dos casos começam antes dos 20 anos de idade (ZHANG et al., 2004; HABIF, 2012; SILVA; CASTOLDI, 2014).

A prevalência da doença é de cerca de 1% nos Estados Unidos e na Europa, porém varia de menos de 0,1% a 8% ou mais em todo o mundo (ALIKHAN et al., 2011).

Essa leucodermia ocorre em todas as raças, mas alguns países são mais afetados, como é o caso da Índia onde segundo estudos até 8,8% da população é afetada. Em 50% dos doentes, a perda de pigmentos começa antes dos 20 anos e em cerca de 80% começa antes dos 30 anos de idade. Em 20%, outros membros da família também são afetados. Homens e mulheres são igualmente afetados (OAKLEY, 2015).

A média de idade varia de 22 anos nos EUA e Índia, 24 anos no Brasil e 25 anos de idade na Inglaterra. Além disso, diferenças na idade média de início têm sido relatados em casos de vitiligo esporádico e familiar doença (TARLÉ et al., 2014).

Conforme Sun e colaboradores (2006), para explorar o modelo genético possível de vitiligo, analisaram as características genéticas de 815 pacientes e suas famílias provenientes da China no Sul da província de Zhejiang. Do total de pacientes estudados, 128 (15,7%) tinham histórico familiar. A relação entre a taxa de prevalência entre irmãos para a taxa de prevalência na população se aproximou de 1/4 e os graus de herdabilidade de vitiligo nos parentes de primeiro e de segundo grau foram 59,6% e 55,2%, respectivamente.

Já em um perfil epidemiológico de vitiligo traçado em Calcutá, os dados de prevalência na população foram recolhidos a partir de 15.685 indivíduos da população em geral, para os dados de prevalência entre linhagem familiar foram coletados através de 293 pacientes com vitiligo (DAS et al., 1985).

Em Calcutá a prevalência do vitiligo é de aproximadamente 5 por cada 1.000 indivíduos. Cerca de um aumento de 4,5 vezes na prevalência é observada entre os parentes biológicos próximos de indivíduos afetados. Não existem diferenças significativas nas frequências de vários tipos de vitiligo entre pessoas com e sem história familiar positiva. A média de idades para o início da doença é de cerca de 22 anos para os homens e 15 anos para as mulheres. As médias de idade entre os homens (24,8 anos) e mulheres (19,3 anos) são significativamente diferentes (DAS et al., 1985).

Um estudo analisou o perfil clínico epidemiológico do vitiligo e comparou várias características da doença na infância e de início tardio. 762 indivíduos foram atendidos no Ambulatório de Dermatologia na região de Kumaun do estado de Uttarakhand, Índia, entre

janeiro de 2006 e dezembro de 2010. Desses, 268 (35,2%) eram crianças, 152 (56,7%) do sexo feminino e 116 (43,3%) do sexo masculino. A idade média de início do vitiligo foi de 6,9 anos. Histórico familiar de vitiligo foi encontrada em 24,3% das crianças. A região mais comum de início foi de cabeça e pescoço (36,9%), seguido pelos membros inferiores e tronco. O tipo mais comum de vitiligo observado foi vitiligo acrofacial (38,1%), seguido por vulgaris, segmentar focal, e mucosa. Leukotrichia foi observada em 32,5% das crianças e fenômeno de Koebner em 24,3%. Na comparação de vitiligo na infância e com início posterior houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em sexo, histórico familiar, tipo de vitiligo (segmentar e vulgaris) e local de início. A dermatite atópica foi uma das doenças cutâneas importantes associados ao vitiligo na infância (AGARWAL et al., 2013).

A prevalência de vitiligo tem sido estimada em 0,093% na China, 0,34% na ilha de Martinica, 0,38% na Dinamarca, 1% nos EUA e de 0,5% a 1,13% na Índia. O Brasil não tem dados epidemiológicos atualizados sobre a incidência e prevalência da doença (TARLÉ et al., 2014).

De acordo com Cavalcante e colaboradores (2015), para traçar o perfil clínico e epidemiológico do vitiligo infantil foram avaliados prontuários de pacientes menores de 13 anos, diagnosticados com vitiligo entre 2004 e 2014, em um centro de referência dermatológica no interior do Estado de São Paulo. Dos 113 casos identificados, 54% eram do sexo feminino e 46% do sexo masculino; a idade variou de zero a 12 anos (54,8% a maior dos pacientes no subgrupo de quatro a oito anos). Em 59% dos prontuários não havia registro sobre fatores desencadeantes do vitiligo; 31% dos pacientes associaram o início da doença a estresse emocional, 3% a trauma físico e 7% não associaram a fatores desencadeantes.

Em um estudo analisaram-se prontuários dos pacientes com diagnóstico de vitiligo atendidos no Ambulatório de Dermatologia AME-Unisul e do HU-UFSC. Avaliaram-se as características clínicas e laboratoriais desses pacientes. Foram avaliados 85 prontuários, sendo 56 do sexo feminino, com idade média total de 37,14 anos e a idade média de início de 25,25 anos. O vitiligo vulgar ocorreu em 70,6% dos casos. Doenças autoimunes da tireóide foram encontradas em 22,4% dos casos. Outros problemas autoimunes foram identificados em 5,9% dos casos. Os pacientes com anticorpos antitireoidianos positivos evidenciaram uma extensão do vitiligo maior que 25%. Não houve diferença estatística nos aspectos clínicos do vitiligo em portadores ou não de tireoidite autoimune com mudança hormonal. Os resultados desse estudo são similares aos de outros autores, mostrando que as doenças autoimunes da tireóide são mais frequentes nos pacientes com vitiligo (NUNES; ESSER, 2011).

4.5 Etiologia e fisiopatologia

A causa do vitiligo ainda não é totalmente elucidada, porém há componente genético envolvido, já que 20 a 30% dos pacientes com vitiligo têm ocorrências familiares positivas para a doença. Atualmente acredita-se que a doença tenha uma origem autoimune, tendo uma produção inapropriada de anticorpos e linfócitos T contra os melanócitos. Ocasionalmente o vitiligo aparece após traumas ou queimaduras de sol. Há três teorias para explicar a destruição dos melanócitos: imunológica; citotóxica; e neural. É possível também que a doença tenha uma etiologia multifatorial (SPRITZ, 2013; RIVITTI, 2014).

Alguns estudos já realizados insinuam que há algum dispositivo genético envolvido na causa do vitiligo de natureza poligênica. Geralmente uma história familiar positiva em pelo menos 30% dos casos (ZHANG et al., 2004; HABIF, 2012; SILVA; CASTOLDI, 2014).

O local de início e a distribuição das lesões são diferentes conforme a idade e a região da população estudada, entretanto, as áreas do corpo mais atingidos são cabeça, membros e tronco, os locais menos afetados são as mucosas (BELLET; PROSE, 2005; NUNES; ESSER, 2011).

No vitiligo os melanócitos são destruídos pelas células T específicas do antígeno, levando a uma despigmentação irregular. Ainda que a imunidade adaptativa desempenhe um papel claro na evolução da doença, fatores de iniciação são em grande parte desconhecidos. Muitos estudos relatam que as vias de estresse celular estão desreguladas nos melanócitos de pacientes com vitiligo, sugerindo que os defeitos intrínsecos dos melanócitos participam na patogênese da doença. Estudos recentes revelam que o stress melanocítico gera padrões moleculares associados a danos que ativam a imunidade inata, ligando assim o estresse à inflamação específica do órgão. Estudos genéticos em vitiligo suportam um papel para o estresse, imunidade inata, mecanismos adaptativos e discutem avanços neste campo e destacam como o estresse celular, sinais de perigo endógeno e a ativação imune inata promovem o aparecimento da doença (RICHMOND; FRISOLI; HARRIS, 2013).

Conforme a Sociedade Brasileira de Dermatologia (2013), não se sabe a origem exata do vitiligo, porém já se tem certeza da relação das emoções com o surgimento e piora da doença. A presença da despigmentação já pode ser um fator estressante. Mas olhando por outra ótica, o estresse pode antecipar e dar início à lesão. Quando o paciente fica estressado, as manchas tendem a aumentar. Comunicadores químicos ligam mente, cérebro e célula podendo desencadear diversas reações. No caso do vitiligo, é a despigmentação. Às vezes, o paciente melhora e volta a piorar porque viveu algum momento de estresse (SBD, 2013; RIVITTI, 2014).

A ausência completa de pigmentação nas manchas diferencia o vitiligo de outras dermatoses que evoluem com diminuição da pigmentação (hipocromia), como o nevo despigmentado, pitíriase versicolor, pitíriase alba, líquen escleroso e atrófico, hanseníase, entre outras. Ainda que a etiologia do vitiligo seja desconhecida, algumas teorias relacionam sua patogênese a toxinas derivadas dos melanócitos e influências neurais. Fatores desencadeantes como exposição solar intensa e a alguns pesticidas podem estar correlacionadas ao aparecimento da dermatose. Percebe-se com frequência no vitiligo a ocorrência do fenômeno de Koebner ou fenômeno isomórfico, que se evidencia pela reprodução da doença em regiões submetidas a trauma físico (SILVA et al., 2007).

A etiologia do vitiligo é mal compreendida e foi contestada por décadas. Ainda não é claro se os melanócitos nas lesões de vitiligo desaparecem ou se simplesmente não estão funcionando corretamente e por que isso está acontecendo. A etiologia autoimune de vitiligo tem sido considerada fortemente baseada em relatos de sua frequente associação com outras doenças autoimunes, tais como tireoidite. Além disso, estudos mostraram que a frequência de vitiligo e outras doenças autoimunes foi aumentada em familiares de pacientes com vitiligo, favorecendo um componente genético para vitiligo (TAÏEB, 2000; LE POOLE et al., 2004; DELL'ANNA; PICARDO, 2006; DENMAN et al., 2008; SCHALLREUTER et al., 2008).

Hipertireoidismo é a doença autoimune mais frequentemente relatada. Estudos relatam frequência significativamente elevada de anemia perniciosa (1,9%) com um aumento de 13 vezes em frequência sobre a população geral com mais de 20 anos de idade, Doença de Addison (0,38%) com um aumento de 76 vezes na frequência sobre a população geral com mais de 20 anos de idade, lúpus eritematoso sistêmico (0,19%) com um aumento de 8 vezes em frequência sobre a população em geral com idade superior a 20 anos, a frequência da doença intestinal (0,67%) foi duas vezes mais elevada em relação à população em geral com mais de 20 anos de idade. A frequência dos distúrbios acima também foi elevada nos parentes de primeiro grau. Não foi observado aumento significativo nas frequências de outras doenças autoimunes, tais como alopecia areata, diabetes mellitus tipo 1, psoríase, artrite reumatóide, escleroderma e síndrome de Sjogren. Cerca de 30% dos pacientes com vitiligo generalizado foram afetados com, pelo menos, uma desordem autoimune adicional (ALKHATEEB et al., 2003; DOGRA et al., 2005; LABERGE et al., 2005; LIU et al., 2005; BIRLEA; FAIN; SPRITZ, 2008).

De acordo com estudos imunológicos, os linfócitos CD8+ foram os mais encontrados na pele de portadores de vitiligo. A um aumento do número de linfócitos citotóxicos CD8+ reativos ao MELAN/Mart 1 (antígeno de melanoma reconhecido pelas células T), e a

tirosinase foi citada. Os anticorpos para melanócitos nos soros de pacientes com vitiligo também foram encontrados. Estes anticorpos estão presentes no soro de indivíduos saudáveis, porém sua prevalência é muito mais baixa (HANN et al., 1996; HANN; LEE, 1996; LE POOLE et al., 1996; WIJNGAARD et al., 2000; FARROKHI et al., 2005).

As correlações descritas entre a incidência e o nível de anticorpos contra melanócitos e doenças em atividade, mostram que anticorpos de células circulantes são pigmentos encontrados em indivíduos com doença ativa, bem como sugere que os anticorpos são detectados em pacientes que apresentam longa despigmentação (HARNING; CUI; BYSTRYN, 1991). Até agora, uma grande variedade de pigmentos antigênicos de células, foram identificados como alvos para anticorpos associados ao vitiligo, tais como tirosinase (enzima melanogênica); no entanto, o papel exato destes autoanticorpos no desenvolvimento da doença ainda não permanece claro (CUI; ARITA; BYSTRYN, 1995; FARROKHI et al., 2005; ELEFThERIADOU, 2013).

O mecanismo da doença permanece indefinida, mas várias teorias foram elaboradas para explicar a perda funcional de melanócitos epidérmicos. Os mecanismos propostos envolvem fatores genéticos, autoimunes, bioquímicos, oxidativos, neurais, virais e ambientais (HIROBE, 1995; STEINER et al., 2004; HALDER; CHAPPELL, 2009).

4.5.1 Fatores genéticos

De acordo com Nath e colaboradores (1994), dos pacientes com vitiligo cerca de 20% a 30% têm pelo menos um parente de primeiro grau com a doença. Essa leucodermia é herdada geneticamente em um padrão não-mendeliano e caracteriza-se pela heterogeneidade genética, penetrância incompleta e sensibilidade de alterações em múltiplos loci. Essa herança pode envolver genes relacionados com a produção de melanina, reação ao estresse oxidativo e regulação da autoimunidade (NATH; MAJUMDER; NORDLUND, 1994; HALDER et al., 2008; HALDER; CHAPPELL, 2009).

A catalase tem sido inferida na patogênese do vitiligo. A mais provável alteração seria o polimorfismo de nucleotídeo único no exon9 do gene da catalase, sendo a catalase uma enzima peroxisomal encontrada em quase todos os organismos. A atividade reduzida da enzima foi demonstrada na epiderme de pacientes acometidos tanto em áreas lesionais quanto em áreas de pele normal. Quando esta enzima é exposta ao oxigênio, catalisa a decomposição do peróxido de hidrogênio à água e ao oxigênio, antecipando assim qualquer dano celular por radicais de oxigênio altamente reativos (HALDER; CHAPPELL, 2009). Demais genes têm sido sugeridos como mediadores para maior susceptibilidade ao vitiligo: regulador autoimune (AIRE), linfócito T citotóxico associado 4 (CTLA4), GTP ciclohidrolase 1 (GCH1), proteína

associada ao vitiligo 1 (VIT1), catecol-0 – methyltransferase (COMT), enzima de conversão da angiotensina (ECA), lúpus eritematoso sistêmico relacionado ao vitiligo (SLEV1), lócus de susceptibilidade autoimune (AIS1), receptor de estrógeno 1 (ESR1) e o gene TAP/LMP do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) (JIN et al., 2004).

4.5.2 Fatores autoimunes

A ligação do vitiligo com doenças autoimunes e presença de anticorpos circulantes no soro de pacientes com vitiligo dão fundamento à participação da imunidade humoral na patogênese da doença (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008; HALDER et al., 2008).

O argumento mais utilizado para a patogênese autoimune foi à comprovação de autoanticorpos circulantes no soro de pacientes com vitiligo, direcionados especificamente contra os antígenos de superfície celular dos melanócitos, através de diversas técnicas: imunoprecipitação, imunofluorescência indireta e ELISA. Os níveis destes anticorpos parecem estar correlacionados com a extensão e atividade da doença, e 80% dos indivíduos acometidos têm autoanticorpos circulantes contra antígenos de superfície dos melanócitos, que vão identificar os melanócitos normais e células de melanoma *in vitro e in vivo*, essa interação sinaliza uma ação para que outros componentes do sistema imunológico como os linfócitos TCD8 + destruam, essas células (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008; HALDER et al., 2008).

Linfócitos T CD8+ células que destroem células-alvo depois de reconhecerem moléculas de complexo principal de hiscompatibilidade (MHC) peptídeos estranhos expostos na membrana dessas células (DELVES et al., 2014).

Em pacientes com vitiligo, autoanticorpos (órgãos-específicos) como a antitireoglobulina e antimicrosomal, presentes nas tireoidites autoimunes e anticélulas parietais gástricas, detectados em pacientes com anemia perniciosa, também estão frequentemente elevados em comparação com grupos de controle (ONAY et al., 2007).

4.5.3 Fatores bioquímicos

Nas áreas acometidas pela doença também foram evidenciadas alterações bioquímicas. Schallreuter e colaboradores (1994), mostraram que a fluorescência, característica do vitiligo à luz de Wood, pode ser resultante do acúmulo de duas diferentes substâncias chamadas pteridinas, na forma oxidada, que são a 6-biopterina, com fluorescência rósea, e a 7-biopterina, seu isômero, com fluorescência amarelo esverdeada. Sabe-se que a (6R) - L - eritro 5, 6, 7, 8 tetrahidropterina (6BH4) é um cofator essencial à várias etapas do metabolismo intracelular, incluindo a hidroxilação de aminoácidos aromáticos como a L-

fenilalanina, L-tirosina e L-triptofan. Além disso, há evidências de que as pteridinas são sintetizadas durante a ativação da imunidade celular e a hematopoiese.

Lei e colaboradores (1997), relataram a presença da enzima 4 α -OH-tetra-hidropterinadesidratase, envolvida na reconstituição das tetrahydropterinas nos queratinócitos epidérmicos e também concluíram que, em situações fisiológicas, a presença do cofator 6BH4 é decisivo, tanto em melanócitos quanto em queratinócitos, para acionamento da enzima fenilalanina-hidroxilase e síntese de L-tirosina a partir da L-fenilalanina. Nos portadores de vitiligo, contudo, observa-se uma grande produção de 6BH4 associada ao acúmulo de seu isômero 7BH4. Essa hipótese foi testada usando-se um espectroscópio não invasivo em 23 pacientes portadores de vitiligo. Os resultados comprovaram que todos os pacientes traziam níveis elevados de fenilalanina nas áreas lesadas em comparação com a pele normal. Contudo, Cormane e colaboradores (1985), demonstraram, anteriormente, não haver qualquer evidência de acúmulo periférico desse aminoácido essencial nesses pacientes. Tais afirmações ressaltam a necessidade de outros estudos mais conclusivos no que se refere às alterações quantitativas e qualitativas desse aminoácido em pacientes com vitiligo. (CORMANE et al., 1985; LEI et al., 1997).

4.5.4 Fatores oxidativos

Mudanças morfofuncionais intracelulares consequentes do estresse oxidativo podem desempenhar um importante papel na patogênese do vitiligo, por causa da ação de metabólitos citotóxicos (radicais livres) produzidos no processo de síntese de melanina, com consequente degeneração de melanócitos, por uma irregularidade no mecanismo de defesa contra os radicais livres. Análises de culturas de melanócitos e do soro de pacientes evidenciaram que o acúmulo de radicais livres tóxicos, como óxido nítrico, superóxido dismutase, glutathione peroxidase e malondialdeído levariam à degeneração de melanócitos. Além disso, as células vermelhas de pacientes com vitiligo têm níveis mais baixos de glutathione, o que ajuda a prevenir danos causados por radicais livres (ONGENAE; VAN GEEL; NAEYAERT, 2003).

4.5.5 Fatores neurais

Os melanócitos são células provenientes da mesma linhagem embriológica que o sistema nervoso, ou seja, da crista neural, e o vitiligo segmentar geralmente acontece num padrão de distribuição por dermatômos. Esses fatores levaram à formulação da hipótese neural na patogênese da doença, onde mediadores químicos liberados a partir de terminações nervosas originariam diminuição na produção de melanina (REEDY; FARACO; ERICKSON, 1998; STEINER et al., 2004; HALDER; CHAPPELL, 2009).

A importância neural sobre o vitiligo segmentar foi constatada posteriormente por Toyoda e colaboradores (1999), que evidenciaram a atuação de terminações nervosas cutâneas na ativação de melanócitos, pela ação de neuropeptídios, estimulando a melanogênese, e, Tu e colaboradores (2001), evidenciaram elevados níveis do neuropeptídeo Y nas manchas de vitiligo segmentar, bem como a redução da sudorese e alterações destrutivas ou regenerativas discretas nos axônios e células de Schwann (TOYODA et al., 1999; TU; ZHAO; LIN, 2001).

4.5.6 Fatores virais

A influência viral em subgrupos de pacientes com vitiligo vem sendo sugerida, devido à identificação do DNA de citomegalovírus (CMV) em biópsias por Grimes e colaboradores (1996). Embora ainda controverso, um possível envolvimento de outros vírus, como o da hepatite C, HIV, e o vírus Epstein-Barr tem sido relatado por alguns autores, e novos estudos deverão ser alcançados utilizando técnicas de biologia molecular (PCR), buscando identificar o DNA viral em lesões de vitiligo (GRIMES; SEVALL; VOJDANI, 1996; AKBAYIR et al., 2004).

4.5.7 Fatores ambientais

Alguns autores, como Steiner e colaboradores (2004), em seu artigo de revisão sobre vitiligo citam fatores ambientais, estresse emocional, traumas, queimaduras (incluindo a solar) e a exposição a alguns pesticidas, ao surgimento da dermatose (STEINER et al., 2004).

Segundo Al'Abadie e colaboradores (1994), o estresse emocional aumenta os níveis de hormônios neuroendócrinos e de neurotransmissores autônomos, o que altera o sistema imune e ativa regiões específicas do cérebro ricas em neuropeptídios, alterando os níveis destes e favorecendo sua liberação antidrômica na pele sendo este o início do vitiligo em algumas pessoas.

4.5.8 Fatores de transdução intracelular

A via de sinalização Janus quinase (JAK) é uma das mais importantes vias de sinalização para transdução do sinal usadas pelas citocinas. Muitas doenças relacionadas ao sistema imunológico envolvem a produção anormal de citocinas, um grupo de proteínas que permitem às células sinalizarem entre si. Por exemplo, a citocina interleucina-2 estimula a produção de células T. Após uma citocina se ligar ao seu receptor a JAK contribui para que ocorra processos dentro da célula produzindo uma resposta imune ou inflamatória (LAURENCE et al., 2012; KUBLER, 2014).

As citocinas funcionam através de receptores específicos nas membranas celulares. Existem dois grandes subgrupos de interação entre citocinas e receptores, que fazem a

transdução do sinal através da JAK, sendo este um canal fundamental pelo qual muitas citocinas interagem com seus receptores. Receptores do tipo I ligam-se a várias interleucinas, fatores estimulantes e hormônios, como eritropoietina, prolactina e hormônio do crescimento. Receptores do tipo II ligam interferões e citocinas relacionadas com a interleucina-10 (LAURENCE et al., 2012; KUBLER, 2014).

As JAK são parte do grupo de enzimas tirosina quinase. Atualmente, quatro membros importantes da família JAK foram identificadas. Elas interagem seletivamente com partes intracelulares dos receptores. JAK 1 e JAK 2 estão envolvidas numa vasta gama de funções incluindo defesa do hospedeiro, hematopoiese, desenvolvimento neural e crescimento. Em contraste, a JAK 3 e a tirosina quinase 2 têm um estreito papel na resposta imune. A JAK 3 esta predominantemente expressa em células hematopoiéticas e é essencial para a transdução de sinal de interleucinas, parte integrante da ativação linfocitária e proliferação (LAURENCE et al., 2012; KUBLER, 2014).

4.6 Diagnóstico

Para o diagnóstico do vitiligo o histórico do paciente e exames físicos constituem-se na base para a investigação da doença. O diagnóstico é principalmente clínico, pois as manchas hipopigmentadas têm habitualmente região e distribuição características. A biópsia cutânea revela a ausência completa de melanócitos nas zonas afetadas, exceto nas bordas da lesão e o exame com lâmpada de Wood é fundamental nos pacientes de pele branca, para detecção das áreas acometidas (LOPES, 2006; SBD, 2013).

4.6.1 Diagnóstico pela Luz de Wood

O exame pela luz de Wood é de suma importância no diagnóstico por tornar as lesões mais evidentes permitindo verificar a extensão da afecção, excluir enfermidade hipocrômicas e acompanhar a evolução. O exame aplicando a luz de Wood é feito em uma sala escura, fazendo com que as manchas brancas tornem-se mais perceptíveis, permitindo diferencia-las das outras patologias que apresentam lesões mais claras que a pele normal (LOPES, 2006; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

A lâmpada de Wood é uma luz de 351nm que reflete uma fluorescência branco-azulada na pele acometida, devido ao acúmulo de 6-biopterina e 7-biopterina, sendo usado como um artifício imprescindível para o diagnóstico das lesões pouco aparentes a olho nu e acompanhamento terapêutico do paciente (MANELA-AZULAY et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2014).

4.6.2 Diagnóstico laboratorial

Se fazem necessários exames laboratoriais, como hemograma completo, glicemia, T4 livre, TSH, anticorpo antitireoglobulina, anticorpo antitireoperoxidase, fator reumatóide e anticorpo antinuclear. Uma avaliação laboratorial adequada da tireóide torna-se importante nos portadores de vitiligo, sendo observado um aumento nas alterações tireoidianas e também nas culturas de melanócitos. Estudos demonstram que esses possuem uma conduta anormal, demonstrando que essas células estão profundamente modificadas em pacientes com vitiligo (NUNES; ESSER, 2011).

As análises sanguíneas deverão incluir um estudo imunológico que poderá revelar a presença de outras doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico e da doença de Addison (SBD, 2016).

4.6.3 Diagnóstico histológico

As alterações microscópicas para serem observadas, o paciente deve ser sujeito a uma biópsia de pele, até mesmo para excluir a possibilidade de outras doenças em que ocorre hipopigmentação como hanseníase e LES (BORTOLOSO; SANTOS, 2011).

Histologicamente, ocorre uma redução da melanina na epiderme, progredindo para diminuição efetiva de melanócitos ou até a escassez deles. A biópsia da pele é realizada quando há necessidade de diagnóstico diferencial com doenças hipocromiantes (LOPES, 2006; NAI; MIOT, 2008).

Ao realizar uma biópsia de lesões hipopigmentadas, a inclusão de pele normal na amostra é aconselhada. Também é importante para indicar sobre o espécime se a doença é ativa ou estável, uma vez que foi mostrado que as alterações histopatológicas diferem de acordo com as 3 fases da doença: estágios iniciais, lesões estabelecidas e longas lesões (PICARDO; TAÏEB, 2010).

4.6.4 Diagnóstico diferencial

Esse deve ser feito inserindo alguns outros distúrbios de hipopigmentação assim como pitiríase alba, hipopigmentação pós-inflamatória, piebaldismo, morfeia, hanseníase, esclerose tuberosa, líquen esclero-atrófico, micose fungóide, leucodermia química, LES, nevo acromico, hipomelanose gutata idiopática. É de grande importância diferenciar o vitiligo de outros distúrbios, que é uma conduta bastante simples (BELLET; PROSE, 2005; LOPES, 2006; BOLOGNIA; JORIZZO; SCHAFFER, 2015).

4.7 Tratamento

É necessário que o tratamento comece o quanto antes a fim de evitar que as manchas fiquem resistentes. Em virtude de as manchas não doerem, não coçarem, não comprometerem

qualquer órgão interno, além da ausência de sintomas, os indivíduos esperam a doença se alastrar para então irem em busca de auxílio. Na consulta médica será esclarecido o que pode ser, sendo analisada a exclusão de doenças eventualmente associadas, o que tranquilizará o paciente (RIVITTI, 2014).

O objetivo do tratamento, para que se obtenha sucesso contra a doença, é a supressão da resposta autoimune, em seguida, a produção de melanócitos pela pele de maneira a produzir pigmento branco e revertendo assim as manchas existentes (LIM et al., 2015).

Faz-se necessário a utilização de fotoprotetores em virtude de as lesões de vitiligo terem facilidade de queimar se expostas ao sol, ressaltando assim as manchas da lesão com o aumento de contraste. A exposição solar ou UV em doses suberitematosas são úteis por estimular os melanócitos, já em doses supraeritematosas são lesivas podendo aumentar ou desencadear mais lesões (RIVITTI, 2014).

4.7.1 Corticosteróides e psoralenos

Os esteroides tópicos e os psoralenos tópicos têm sido usados com algum sucesso em pacientes com áreas limitadas da pigmentação. No caso de lesões localizadas, as mesmas podem responder ao uso tópico de corticoides tópicos de media potência (betametasona ou similar) em soluções ou cremes, aplicados diariamente. A repigmentação inicia-se após três ou quatro meses e pode ocorrer em até 50% dos doentes, podendo ser associado à luz UVB em doses suberitematosas. O potente efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico dos corticosteroides resultam em mudanças na resposta imunológica por diferentes estímulos, reduzindo o desenvolvimento do vitiligo (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012; RIVITTI, 2014).

São utilizados corticosteroides por via oral nas fases iniciais com lesões disseminadas. Administra-se uma dose inicial de prednisona de 1mg por Kg/dia, que depois, deve ser reduzida. Associando também à exposição solar suberitematosa ou UV, preferivelmente UVA, em doses progressivas (RIVITTI, 2014).

Em crianças, o vitiligo pode estar associado a trauma psicológico significativo, o tratamento precoce é mais eficaz. Assim sendo, lesões iniciais podem responder melhor às terapias de repigmentação. Para crianças menores de 12 anos, o tratamento com corticosteróides (propionato de fluticasona ou valerato de betametasona) é indicado como terapia de primeira escolha. Se nenhuma repigmentação ocorrer após 6 meses, a terapia UVB localizada ou PUVA tópica pode ser prescrita. Inclusive estudos comparativos demonstraram que o melhor tratamento é combinando fluticasona com UVA do que usando fluticasona isoladamente (HABIF, 2012).

No adulto a escolha do tratamento é guiada pelo tipo clínico, seguindo os mesmos utilizados nas crianças: corticosteroides combinados com terapia UVB, e se não houver melhora faz-se então terapia com UVB localizada ou PUVA tópico como alternativa (HABIF, 2012).

O minipulso oral é a administração intermitente de altas doses de corticosteroides, objetivando aumentar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais de uma determinada droga, por exemplo, utilizam-se doses de corticoides muito menores em comparação a doses usuais de pulsoterapia, utilizada de forma cíclica. Marchioro e colaboradores (2012), avaliaram o minipulso oral de dexametasona no tratamento do vitiligo em progressão em 26 pacientes do Ambulatório Especializado de Vitiligo da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba. Os resultados apontaram que: 12 (46,2%) apresentaram repigmentação das lesões, 11 (42,3%) estabilização e 3 (11,5%) progressão da doença. Dez pacientes (38,5%) apresentaram efeitos colaterais, sendo o aumento de peso a reação adversa mais comum. Houve associação entre tempo de tratamento e frequência dos efeitos colaterais (MARCHIORO et al., 2012).

Psoralarênicos de via tópica induzem a repigmentação, sendo compostos presentes no óleo de bergamota e existente também em uma planta egípcia, o *Ammi majus*. “Mamica de cadela” ou *Brosimum gaudichaudi* no Brasil central, que contém psoralarênicos naturais muito ativos, comercializados em solução ou em comprimidos com o nome de Viticromin®. Também ocorre que alguns dermatologistas podem não se interessar em utilizar psoralenos em virtude do potencial elevado em gerar queimaduras graves (fototoxicidade) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012; HABIF, 2012; RIVITTI, 2014).

O psorasol é utilizado como segunda opção em lesões múltiplas ou disseminadas, podendo ser associado à luz solar. O medicamento é administrado em comprimidos de trioxsaleno, 2 a 3 vezes semanalmente, e indica-se exposição ao sol após 2-3 horas da ingestão do medicamento, preferencialmente entre 10 e 14 horas, com duração inicial de 10 minutos, aumentando progressivamente até 1 hora (RIVITTI, 2014).

4.7.2 Afamelanotide

Dentre os produtos utilizados para o tratamento, tem-se o afamelanotide, um produto sintético, mais potente e duradouro. Trata-se de um alfa-hormônio estimulante do melanócito (α -MSH). O α -MSH é um hormônio natural produzido pela pele humana de maneira a estimular os melanócitos a crescerem e produzirem a melanina, uma vez que se tem demonstrado defeitos no sistema de melanocortina em pacientes com vitiligo, incluindo diminuição da circulação e dos níveis de α -MSH na pele lesionada. É utilizado também UVB

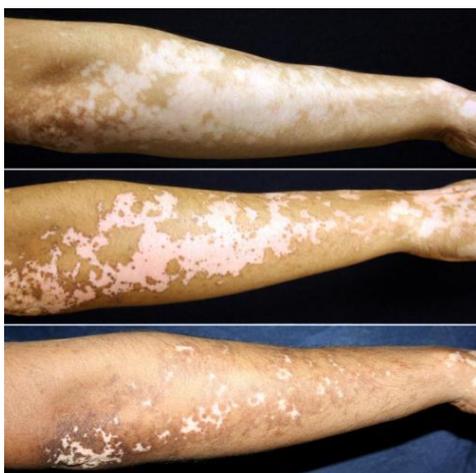
de banda estreita, pois suprime a resposta autoimune na pele e estimula a iniciação de melanócitos renováveis (GRIMES et al., 2013; LIM et al., 2015).

Conforme o trabalho de Grimes e colaboradores (2013), existem resultados preliminares favoráveis com 4 pacientes com vitiligo generalizado que desenvolveram repigmentação usando afamelanotíde em combinação com banda estreita UVB (nbUVB) em fototerapia. Todos os pacientes experimentaram foliculares e confluentes áreas de repigmentação mais rápida, profunda e difusa, com progressão significativa.

Lim e colaboradores (2015), obtiveram resultados semelhantes, mostrando que, indivíduos que receberam afamelanotíde em adição à terapia nbUVB, recuperaram a pigmentação mais rápido e numa maior extensão do que as que receberam apenas a terapia nbUVB, sendo melhores os resultados para pacientes de pele mais escura. Os feitos colaterais mais relatados foram náusea (18%) e fadiga (11%).

Conforme é apresentado na Figura 8, destaca-se a evolução do tratamento com o afamelanotíde em adição à terapia nbUVB.

Figura 8 - Evolução do tratamento em 68 dias com o afamelanotíde em adição à terapia nbUVB



Fonte: (LIM et al., 2015).

Resultados preliminares do estudo citado acima, demonstraram aumento superior da repigmentação nos pacientes que receberam afamelanotíde combinado com nbUVB, quando comparado com os pacientes que receberam apenas nbUVB em combinação com placebo. Deste modo a terapia tem demonstrado fornecer uma repigmentação quase completa e progressiva de áreas afetadas pelo vitiligo (LIM et al., 2015).

4.7.3 Quelina

A quelina se destaca no tratamento do vitiligo por apresentar uma estrutura química similar aos psoralenos e apresentar propriedades fotobiológicas e fototerapêuticas similares a esses compostos. Essa substância forma no escuro um complexo molecular com o DNA, de

baixa fotoligação. Com a radiação subsequente (365nm), a quelina forma fotoconjugado através de ligação covalente com a molécula de DNA. A administração da quelina combinada com exposição à radiação UV tem mostrado ser tão efetiva quanto à fotoquimioterapia com psoralenos e UVA (PUVA). Contudo, diferentemente ao relatado para o tratamento com psoralenos (PUVA), a terapia com a Quelina (KUVA) tem sido reportada como livre de efeitos adversos fototóxicos e carcinogênicos, e por não induzir hiper-pigmentação da pele adjacente não-vitiliginosa, ao contrário do que é relatado com o tratamento PUVA (CARLIE et al., 2003).

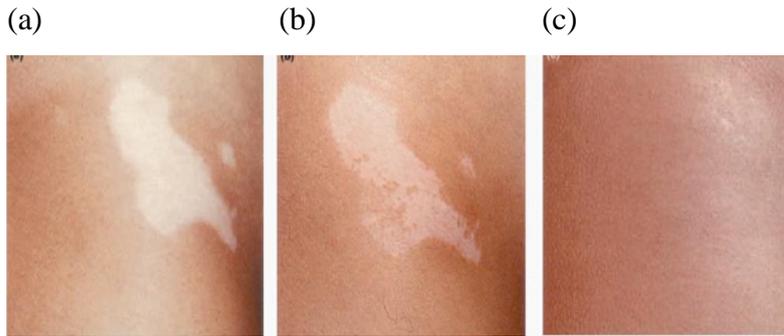
O uso da quelina associada à UVA em pacientes com vitiligo estimulou a melanogênese e a proliferação de melanócitos *in vitro*. Atualmente é utilizada apenas a apresentação tópica, em associação com radiação UVA, pois a apresentação oral é hepatotóxica. Além disso, são necessárias altas doses de UVA, por longo período de tempo. Em países tropicais, naturalmente expostos a altas doses de luz solar, a aplicação da quelina tópica antes de exposição solar é indicada, com eficácia e segurança garantidas (SARACENO et al., 2009; PACIFICO; LEONE, 2011).

Uma comparação entre KUVA tópica (Quelina 5%) e a PUVA sistêmica, feita num estudo piloto com 33 pacientes, demonstrou que KUVA pode ser eficaz na repigmentação de áreas afetadas pelo vitiligo em grau comparável ao obtido na terapia PUVA (NAKAMURA; RUSSO, 2015).

A utilização de quelina tópica combinada com laserterapia no tratamento do vitiligo, f em um outro estudo piloto com 48 pacientes sendo avaliada a eficácia da luz monocromática excimer (MEL), associada à quelina tópica 4 % por um período de 12 semanas, a eficácia foi avaliada por meio do percentual de repigmentação. Os resultados demonstraram repigmentação superior aos do grupo de controle e a combinação de MEL com quelina aumentou a pigmentação especialmente em locais mais resistentes como as extremidades (NAKAMURA; RUSSO, 2015).

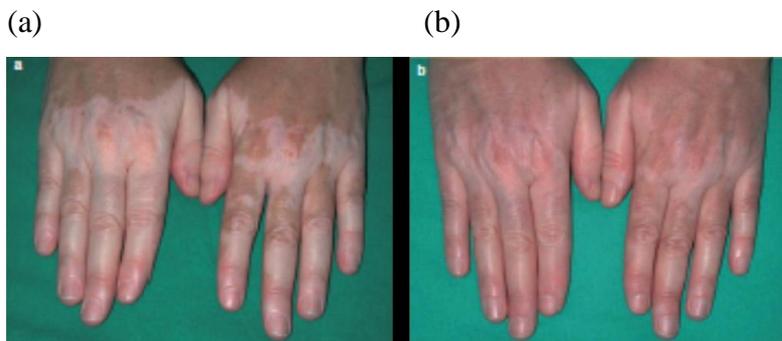
Conforme é mostrado na Figura 9 e 10, destaca-se a evolução do tratamento com KUVA local e com MEL e quelina 4%, respectivamente.

Figura: 9 (a) paciente com vitiligo antes da terapia KUVA local; (b) pontos de repigmentação durante a terapia KUVA local; (c) repigmentação total após a terapia KUVA



Fonte: (NAKAMURA; RUSSO, 2015).

Figura 10 - (a) Vitiligo das mãos antes do tratamento com MEL e quelina 4%; (b) boa repigmentação após 12 semanas de tratamentos 1x/semana.



Fonte: (SARACENO et al., 2009).

Em uma paciente de 70 anos, foi utilizado quelina a 5 % em fitalite (gel-creme hidrofílico) e exposição solar por 15 minutos diário, ocorrendo a repigmentação em 2 meses de tratamento (NAKAMURA; RUSSO, 2015).

A Figura 11 destaca a evolução do uso de quelina a 5 % em fitalite.

Figura 11 - Evolução do tratamento com uso de quelina a 5 % em fitalite



Fonte: (NAKAMURA; RUSSO, 2015).

4.7.4 Antioxidantes

A utilização de antioxidantes é sustentada pela teoria do estresse oxidativo e com base em distintos estudos que sustentam ser essa uma terapia eficaz, segura e bem tolerada, os antioxidantes mais utilizados são as vitaminas C e E, a Cucumis melocatalase/superóxido dismutase (Vitix®), extrato de *Polipodium leucotomus* e *Gingko biloba* (COLUCCI; LOTTI; MORETTI, 2012; LOTTI et al., 2012).

No caso do *Polipodium leucotomus*, ensaios clínicos demonstraram que o mesmo promove repigmentação em pacientes com vitiligo, quando associado a nbUVB, e reduzem as reações fototóxicas quando administrados concomitantemente à fototerapia. Já o *Gingko biloba* demonstra propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias e antioxidantes. Szczurko, (2011) demonstrou que pacientes com vitiligo não segmentar após fazerem o uso de 60 mg diários de *Gingko biloba* apresentaram melhora significativa da extensão das lesões (COLUCCI; LOTTI; MORETTI, 2012; LOTTI et al., 2012).

4.7.5 Imunomoduladores

O tratamento com imunomodulares é feito com o pimecrolimo (Elidel®) e tracolimo (Protopic®). Tais substâncias apresentam boa tolerância podendo ser usados por períodos prolongados com poucos efeitos colaterais, ao contrário dos esteroides. Estes são a segunda opção para lesões localizadas (TAMLER et al., 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012; HABIF, 2012; FERNANDES et al., 2014; RIVITTI, 2014).

4.7.6 Outros tratamentos

4.7.6.1 Fotoquimioterapia

No caso do vitiligo generalizado a terapia UVB de banda estreita é indicada como o tratamento mais eficaz e seguro, tendo duração mínima de 6 meses, o tratamento pode seguir por um período máximo de 2 anos, salvo que, após 1 ano de tratamento, faz-se um repouso de 3 meses a fim de minimizar a dose anual acumulada, para os tipos de vitiligos segmentares e lábios-pontas dos dedos é utilizado o transplante autólogo. Durante e após a conclusão da terapia, recomenda-se evitar exposição ao sol e usar filtros solares de amplo espectro (HABIF, 2012).

O PUVA (psolarênico ultravioleta A) Metoxsalen (8-MOP) é o método PUVA que usa Metoxsalen (8-MOP) com UV. Após a administração, faz-se a exposição ao UVA, propiciando melhor resposta terapêutica. O mecanismo de ação exato do Metoxsalen não é conhecido. Porém a reação bioquímica mais conhecida do metoxsalen é com o DNA. Metoxsalen, age sobre a fotoativação, conjugados e forma ligações covalentes com o DNA que leva a formação de ambos monofuncionais (adição a uma única cadeia de DNA) e adutos

bifuncionais (reticulação de psoraleno em ambas as fitas de DNA). Esta terapia não é indicada para crianças ou adultos de pele clara. Ressalta-se ainda que aplicações a longo prazo podem provocar foto envelhecimento, queratoses actínicas, carcinomas e cataratas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012; RIVITTI, 2014).

PUVA ou terapia combinada de PUVA e calcipotriol foi utilizada como tratamento de primeira linha há alguns anos. NbUVB é mais seguro e possivelmente mais eficaz. PUVA resultou em mais de 90% de repigmentação em apenas 8% dos pacientes, geralmente com repigmentação não homogênea e fraca (HABIF, 2012).

4.7.6.2 Despigmatação

Utilizada em condições em que o vitiligo atinge áreas superiores a 50% da superfície cutânea, assim a possibilidade de repigmentação é menor. A despigmatação é feita com monobenzileter de hidroquinona a 20% em creme (Benoquin[®]), com 1 ou 2 aplicações diárias. Em virtude de a droga destruir os melanócitos, a despigmatação é irreversível, o paciente então deve ser alertado da não exposição ao sol ou do uso de protetor solar para o resto da vida (RIVITTI, 2014).

4.7.6.3 Enxertos

Este procedimento é indicado em casos de lesões crônicas estáveis apresentando resultados satisfatórios e constitui no transplante de pele sadia para a pele lesionada do próprio paciente, sendo a obtenção feita por sucção, mini enxertos ou cultura de melanócitos. É indicado para lesões estáveis, maiores que 2 ou 3 cm de diâmetro e refratárias a qualquer outro tipo de tratamento prévio. É possível o transplante da própria pele do paciente (epiderme com ou sem a derme) ou de cultura de melanócitos obtidos de sítio de pele pigmentada do próprio paciente (LOTTI; BERTI; MORETTI, 2009; COLUCCI; LOTTI; MORETTI, 2012; LOTTI et al., 2012; PATEL; PAGHDAL; COHEN, 2012; RIVITTI, 2014).

4.7.6.4 Betacaroteno

Recomenda-se também o consumo de alimentos com carotenos ou administração de betacaroteno, 50mg por dia, por ter ação protetora e efeito cosmético, sem efeitos colaterais (RIVITTI, 2014).

4.7.6.5 Inibidores da proteína Janus quinase

Estudos apontam que os inibidores de JAK podem ser uma opção terapêutica. Craiglow e King (2015) relataram um caso de vitiligo generalizado onde foi utilizado o citrato de tofacitinib (Inibidor oral JAK 1 e JAK 3) e o resultado foi uma repigmentação significativa. Após 5 meses, houve repigmentação da testa (Figura 1B) e mãos (Figura 2B) quase completas, áreas restantes demonstraram repigmentação parcial. Aproximadamente 5%

da superfície total do corpo permaneceu despigmentada. O medicamento foi bem tolerado sem efeitos adversos, sem anormalidades laboratoriais de exames de sangue, creatinina sérica ou função hepática.), o tofacitinib é um inibidor preferencial da JAK 1 e JAK 3 (membros da família de tirosina quinase e Janus quinase intracelulares, que fazem a transdução dos sinais mediados por citocinas pela via sinalizadora JAK). O Tofacitinib[®] foi aprovado pela US Food Administration (FDA) em 2012 para o tratamento de moderada máculas e manchas brancas.

Figura 12 - No início do estudo, numerosas máculas brancas são evidentes

(a) Antes do tratamento



Fonte: (CRAIGLOW; KING, 2015).

Figura 14 - No início do estudo, numerosas máculas brancas são evidentes

(a)



Fonte: (CRAIGLOW; KING, 2015)

Figura 13 - Após 5 meses de tratamento, a repigmentação está quase completa

(b) Depois do tratamento



Fonte: (CRAIGLOW; KING, 2015).

Figura 15 - Após 5 meses de tratamento, a repigmentação está quase completa

(b)



Fonte: (CRAIGLOW; KING, 2015)

4.8 Acompanhamento multiprofissional

Conforme o farmacêutico e professor Ph.D. Roberto Bazotte, relatou em entrevista concedida à Revista Pharmacia Brasileira (BRANDÃO, 2011):

“O papel do farmacêutico como educador pode ser desempenhado, através de sua atuação, orientando o paciente nos mais diferentes aspectos da doença e, em particular, em relação ao uso racional de medicamentos. Quando nos referimos à educação, não estamos falando apenas da transmissão de informações, mas da construção de um processo que promova uma mudança nas atitudes do paciente, que permita um controle mais adequado da doença”.

Em termos físicos o vitiligo pouco influência na saúde da pele, uma vez que é caracterizado por pobreza de sintomas e não ameaça a integridade do paciente. Talvez por isso, e infelizmente, muitos médicos consideram somente uma alteração estética, negligenciando ou desqualificando o profundo efeito psicológico que provoca em cada portador. Para oferecer auxílio ao paciente, o dermatologista deve considerar esse aspecto da dermatose e oferecer uma abordagem mais humanizada ao problema (NOGUEIRA; ZANCANARO; AZAMBUJA, 2009).

O vitiligo causa grande impacto na vida da pessoa acometida, levando o sujeito a afastar-se da sociedade, sendo que, muitas pessoas com vitiligo, apresentam reação negativa e de constrangimento mediante a dermatose. Por isso, muitos usam produtos para tampar as manchas, evitam atividades, se envergonham e se isolam (MÜLLER; RAMOS, 2004).

Um estudo feito no município de Ipatinga-MG, em janeiro de 2009, traz a importância que a enfermagem tem na assistência às pessoas que apresentam vitiligo, atuando com alternativas e estímulos que ajudam e encorajam a pessoa a uma visão positiva e esperançosa deste evento produtor de estresse e, ainda promovendo ações preventivas para diminuir os agravos psicológicos, emocionais e sociais. As pessoas acometidas por essa enfermidade em geral sofrem impactos psicossociais que desequilibram o organismo, trazendo alterações físicas, emocionais e sociais da doença (COSTA; MOREIRA; PINTO, 2009).

Considerando estes fatores, torna-se indispensável o acompanhamento psicológico do paciente com vitiligo, seja para conseguir lidar com as dificuldades desta nova realidade, seja para prevenir uma potencial depressão ou ainda visando o melhor aproveitamento do tratamento.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto no decorrer deste estudo e como portadora de vitiligo, ficou claro que essa patologia é uma leucodermia da pele não transmissível. Apesar do vitiligo não causar incapacidade física, pode levar a grande impacto psicossocial, prejudicando de forma relevante a qualidade de vida do indivíduo que é afetado esteticamente, já que as áreas mais comuns de serem acometidas são a face e o pescoço. Pessoas acometidas pela doença, na maioria das vezes sofrem com o preconceito de indivíduos sem conhecimento desta, que tem uma certa repulsão, talvez por medo de contrair a doença. No entanto faltam campanhas por parte dos órgãos de saúde para esclarecer a população acerca dessa patologia.

O vitiligo é uma doença que acomete pessoas em todo o mundo, em várias faixas etárias da vida, de ambos os sexos, sem distinção de raça, cor ou credo. É uma leucodermia que vem sendo descrita desde os tempos antigos e que tem aumentado no decorrer dos anos.

A causa do vitiligo ainda não é totalmente elucidada, porem existem várias teorias para sua causa, onde as mais citadas são os fatores autoimunes e fatores genéticos. O diagnóstico desta patologia é de fácil realização, mas um grande problema é que as pessoas portadoras da doença não procuram um médico dermatologista no início da doença e com isso o tratamento fica mais difícil, mas isso se deve ao fato de as manchas não doerem ou comprometerem qualquer órgão interno. Além da ausência de sintomas, os indivíduos esperam a doença se alastrar para então buscarem auxílio. O quanto antes iniciar o tratamento melhores serão os resultados. É uma doença que apesar de existir vários tratamentos medicamentosos, ainda não existe uma cura específica para essa leucodermia.

Portanto, necessita-se de mais estudos sobre as novas descobertas medicamentosas ou até mesmo uma possível cura desta doença. Necessita-se também do envolvimento de mais profissionais como Psicólogos para fazer o acompanhamento destes pacientes portadores de vitiligo.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, S.; GUPTA, S.; OJHA, A.; SINHA, R. Childhood vitiligo: Clinicoepidemiologic profile of 268 children from the Kumaun region of Uttarakhand, India. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 3, p. 348–353, 2013.
- AKBAYIR, N.; GÖKDEMİR, G.; MANSUR, T.; SÖKMEN, M.; GÜNDÜZ, S.; ALKIM, C.; BARUTCUOĞLU, B.; ERDEM, L. Is There Any Relationship between Hepatitis C Virus and Vitiligo? **Journal of clinical gastroenterology**, v. 38, n. 9, p. 815–817, 2004. Disponível em: <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=16149374>>. Acesso em: 23 out. 2016.
- AL'ABADIE, M. S.; SENIOR, H. J.; BLEEHEN, S. S.; GAWKRODGER, D. J. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. **British Journal of Dermatology**, v. 131, n. 2, p. 160–165, 1994.
- ALIKHAN, A.; FELSTEN, L. M.; DALY, M.; PETRONIC-ROSIC, V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 3, p. 473–491, 2011.
- ALKHATEEB, A.; FAIN, P. R.; THODY, A.; BENNETT, D. C.; SPRITZ, R. a. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. **Pigment cell research / sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society**, v. 16, p. 208–214, 2003.
- ANDERSON, B. E. **Sistema tegumentar volume 4**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- ANTELO, D. P.; FILGUEIRA, A. L.; CUNHA, J. M. T. Aspectos imunopatológicos do vitiligo. **Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana**, v. 36, n. 3, p. 125–136, 2008.
- APPLEGATE, E. J. **Anatomia e fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- 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.
- BIRLEA, S. a; FAIN, P. R.; SPRITZ, R. a. A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. **Archives of dermatology**, v. 144, n. 3, p. 310–6, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347286>>. Acesso em: 23 out. 2016.
- BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V. **Dermatologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2015.
- BORTOLOSO, A.; SANTOS, V. L. P. DOS. Estudo de Caso: influência dos raios ultravioleta no tratamento do vitiligo. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 8, p. 1–13, 2011.
- BRANDÃO, A. Controle do Diabetes: o papel estratégico do farmacêutico. Entrevista com o farmacêutico Roberto Bazzote. **Pharmacia Brasileira**, n. 79, p. 50–53, 2011. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/129/050a053_entrevista_bazzoti.pdf>.

Acesso em: 23 out. 2016.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de goodman e gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CARLIE, G.; NTUSI, N. B. A.; HULLEY, P. A.; KIDSON, S. H. KUVA (khellin plus ultraviolet A) stimulates proliferation and melanogenesis in normal human melanocytes and melanoma cells in vitro. **British Journal of Dermatology**, v. 149, n. 4, p. 707–717, 2003.

CAVALCANTE, M. L. L. L.; PINTO, A. C. V. D.; BRITO, F. F. de; SILVA, G. V. da; ITIMURA, G.; MARTELLI, A. C. C. Perfil clínico e epidemiológico do vitiligo infantil: análise de 113 casos diagnosticados em um centro de referência em dermatologia de 2004 a 2014. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 4, p. 298–301, 2015.

COLUCCI, R.; LOTTI, T.; MORETTI, S. Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 13, n. 13, p. 1885–1899, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.712113>>. Acesso em: 23 out. 2016.

CORMANE, R. H.; SIDDIQUI, A. H.; WESTERHOF, W.; SCHUTGENS, R. B. H. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. **Archives of Dermatological Research**, v. 277, n. 2, p. 126–130, 1985.

COSTA, D. G.; MOREIRA, J. A.; PINTO, N. M. D. M. VITILIGO: INFLUÊNCIA NA AUTOESTIMA DAS PESSOAS ACOMETIDAS. **Revista Enfermagem Integrada**, v. 2, n. January, p. 357–368, 2009.

CRAIGLOW, B. G.; KING, B. a. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. **JAMA dermatology**, v. 151, n. 10, p. 11–13, 2015. Disponível em: <<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2323633#dcr150010r2>>. Acesso em: 23 out. 2016.

CUI, J.; ARITA, Y.; BYSTRYN, J. C. Characterization of vitiligo antigens. **Pigment cell research / sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society**, v. 8, n. 1, p. 53–59, 1995.

DAS, S. K.; MAJUMDER, P. P.; CHAKRABOTRY, R.; MAJUMDAR, T. K.; HALDAR, B.; RAO, D. C. Studies on vitiligo I. Epidemiological profile in Calcutta, India. **Genetic Epidemiology**, v. 2, n. 1, p. 71–78, 1985.

DELL'ANNA, M. L.; PICARDO, M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. **Pigment Cell Research**, v. 19, n. 5, p. 406–411, 2006. DELVES, P. J.; MARTIN, S. J.; BURTON, D. R.; ROITT, I. M. **Roitt, fundamentos de imunologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

DENMAN, C. J.; MCCRACKEN, J.; HARIHARAN, V.; KLARQUIST, J.; OYARBIDE-VALENCIA, K.; GUEVARA-PATIÑO, J. a; LE POOLE, I. C. HSP70i accelerates depigmentation in a mouse model of autoimmune vitiligo. **The Journal of investigative dermatology**, v. 128, n. 8, p. 2041–8, 2008. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3778919&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 23 out. 2016.

DIAS, V. G. **Análise de polimorfismos dos genes kir e hla em pacientes com vitiligo**. 2014. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2014.

DOGRA, S.; PARSAD, D.; HANDA, S.; KANWAR, A. J. Late onset vitiligo: A study of 182 patients. **International Journal of Dermatology**, v. 44, n. 3, p. 193–196, 2005.

FARIA, J. L. de. **Patologia geral: fundamentos das doenças, com aplicações clínicas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

FARROKHI, S.; HOJJAT-FARSANGI, M.; NOOHPISHEH, M. K.; TAHMASBI, R.; REZAEI, N. Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 19, n. 6, p. 706–711, 2005.

FERNANDES, J. D.; RIVITTI-MACHADO, M. C.; NAKANO, J.; DE OLIVEIRA ROCHA, B.; OLIVEIRA, Z. N. P. Clinical, dermoscopic and histopathological features of melanocytic nevi in dystrophic epidermolysis bullosa. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG**, v. 12, n. 3, p. 237-242-243, 2014.

GRIMES, P. E.; HAMZAVI, I.; LEBWOHL, M.; ORTONNE, J. P.; LIM, H. W. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo. **JAMA dermatology**, v. 149, n. 1, p. 68–73, 2013.

GRIMES, P. E.; SEVALL, J. S.; VOJDANI, A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 35, n. 1, p. 21–6, 1996.

HABIF, T. P. **Dermatologia clínica: guia colorido para diagnóstico e tratamento**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

HALDER, B.; BHATTACHARYA, U.; MUKHOPADHYAY, S.; GIRI, A. K. Molecular mechanism of black tea polyphenols induced apoptosis in human skin cancer cells: Involvement of Bax translocation and mitochondria mediated death cascade. **Carcinogenesis**, v. 29, n. 1, p. 129–138, 2008.

HALDER, R. M.; CHAPPELL, J. L. Vitiligo Update. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 28, n. 2, p. 86–92, 2009.

HANN, S. K.; KOO, S. W.; KIM, J. B.; PARK, Y. K. Detection of antibodies to human melanoma cells in vitiligo and alopecia areata by Western blot analysis. **The Journal of dermatology**, v. 23, n. 2, p. 100–103, 1996.

HANN, S. K.; LEE, H. J. Segmental vitiligo: Clinical findings in 208 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 35, n. 5 I, p. 671–674, 1996.

HARNING, R.; CUI, J.; BYSTRYN, J.-C. Relation Between the Incidence and Level of Pigment Cell Antibodies and Disease Activity in Vitiligo. **The Journal of Investigative**

Dermatology, v. 97, n. 6, p. 1078–1080, 1991.

HIROBE, T. Structure and function of melanocytes: Microscopic morphology and cell biology of mouse melanocytes in the epidermis and hair follicle. **Histology and Histopathology**, v. 10, n. 1, p. 223–237, 1995.

JIN, S. Y.; PARK, H. H.; LI, G. Z.; LEE, H. J.; HONG, M. S.; PARK, H. J.; PARK, H. K.; SEO, J. C.; YIM, S. V.; CHUNG, J. H.; LEE, M. H. Association of estrogen receptor 1 intron 1 C/T polymorphism in Korean vitiligo patients. **Journal of Dermatological Science**, v. 35, n. 3, p. 181–186, 2004.

KUBLER, P. Janus kinase inhibitors Mechanisms of action. **Australian Prescriber**, v. 37, n. 5, p. 154–157, 2014.

LABERGE, G.; MAILLOUX, C. M.; GOWAN, K.; HOLLAND, P.; BENNETT, D. C.; FAIN, P. R.; SPRITZ, R. A. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. **Pigment Cell Research**, v. 18, n. 4, p. 300–305, 2005.

LAURENCE, A.; PESU, M.; SILVENNOINEN, O.; O'SHEA, J. JAK Kinases in Health and Disease: An Update. **The open rheumatology journal**, v. 6, n. 2, p. 232–244, 2012.

LE POOLE, I. C.; VAN DEN WIJNGAARD, R. M.; WESTERHOF, W.; DAS, P. K. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. **The American journal of pathology**, v. 148, n. 4, p. 1219–28, 1996.

LE POOLE, I. C.; WAŃKOWICZ-KALIŃSKA, A.; VAN DEN WIJNGAARD, R. M. J. G. J.; NICKOLOFF, B. J.; DAS, P. K. Autoimmune Aspects of Depigmentation in Vitiligo. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 9, n. 1, p. 68–72, 2004.

LEI, X. D.; WOODWORTH, C. D.; JOHNEN, G.; KAUFMAN, S. Expression of 4alpha-carbinolamine dehydratase in human epidermal keratinocytes. **BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS**, v. 238, p. 556–559, 1997.

LIM, H. W.; GRIMES, P. E.; AGBAI, O.; HAMZAVI, I.; HENDERSON, M.; HADDICAN, M.; LINKNER, R. V.; LEBWOHL, M. Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for the Treatment of Vitiligo: A Randomized Multicenter Trial. **JAMA dermatology**, v. 151, n. 1, p. 42–50, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230094>>. Acesso em: 23 out. 2016.

LIU, J. B.; LI, M.; YANG, S.; GUI, J. P.; WANG, H. Y.; DU, W. H.; ZHAO, X. Y.; REN, Y. Q.; ZHU, Y. G.; ZHANG, X. J. Clinical profiles of vitiligo in China: An analysis of 3742 patients. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 30, n. 4, p. 327–331, 2005.

LOPES, A. C. **Diagnóstico e tratamento - volume 2: angiologia, cuidados paliativos, dermatologia, distúrbios dos fluidos e eletrólitos, endocrinologia, geriatria, hematologia, infectologia, obstetrícia e psiquiatria**. Barueri: Manole, 2006.

LOTTI, T.; BERTI, S.; MORETTI, S. Vitiligo therapy. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 10, n. 17, p. 2779–85, 2009. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929701>>. Acesso em: 23 out. 2016.

LOTTI, T. M.; HERCOGOVÁ, J.; SCHWARTZ, R. A.; TSAMPAU, D.; KOROBKO, I.; PIETRZAK, A.; MITREVSKA, N. T.; VALLE, Y.; BUGGIANI, G. Treatments of vitiligo: What's new at the horizon. **Dermatologic Therapy**, v. 25, n. 1, p. 32–40, 2012.

LUZIO, P.; PALUDO, P.; TAUCHMANN, N. **A pele e o seu envelhecimento**. Disponível em: <<http://www.clinicadevitiligo.com.br/a-pele-e-o-vitiligo>>. Acesso em: 23 out. 2016.

MACEDO, A. C. B.; OLIVEIRA, C. F.; SILVA, E. C. M.; ANDRADE, L. A. S. Efeitos da aplicação do L.A.S.E.R. HeNe e do ultravioleta B no vitiligo. **Fisioterapia em Movimento**, v. 25, n. 3, p. 481–488, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502012000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502012000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 23 out. 2016.

MANELA-AZULAY, M.; CUZZI, T.; PINHEIRO, J. C. A.; AZULAY, D. R.; RANGEL, G. B. Métodos objetivos para análise de estudos em dermatologia cosmética. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 1, p. 65–71, 2010.

MARCHIORO, H. Z.; ZUNINO, M. M. B.; VIESI, J. M. Z.; CERCI, F. B.; CASTRO, C. C. S. de. Tratamento do vitiligo em progressão com minipulso oral de dexametasona. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 3, p. 284–286, 2012.

MÜLLER, M. C.; RAMOS, D. G. Psicodermatologia: **PSICOLOGIA CIÊNCIA E PROFISSÃO**, v. 24, n. 3, p. 76–81, 2004.

NAI, G.; MIOT, L. Imuno-histoquímica para o diagnóstico precoce de vitiligo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 5, p. 367–373, 2008.

NAKAMURA, F. R.; RUSSO, R. **Nova abordagem terapêutica no Vitiligo com o uso da Quelina**. Disponível em: <<http://draflavianakamura.com.br/site/wp-content/uploads/2015/07/quelina.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2016.

NATH, S. K.; MAJUMDER, P. P.; NORDLUND, J. J. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. **American journal of human genetics**, v. 55, n. 5, p. 981–90, 1994.

NOGUEIRA, L. S. C.; ZANCANARO, P. C. Q.; AZAMBUJA, R. D. Vitiligo e emoções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 1, p. 41–45, 2009.

NUNES, D. H.; ESSER, L. M. H. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireoide. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 241–248, 2011.

OAKLEY, A. VITILIGO. **DermNet New Zealand**, 2015. Disponível em: <<http://www.dermnetnz.org/topics/vitiligo/>>. Acesso em: 23 out. 2016.

OLIVEIRA, A. L. de; PEREZ, E.; SOUZA, J. B. de; VASCONCELOS, M. G. de. **Curso**

didático de estética. 2. ed. São Caetano do Sul: Yendis, 2014.

ONAY, H.; PEHLIVAN, M.; ALPER, S.; OZKINAY, F.; PEHLIVAN, S. Might There Be a Link between Mannose Binding Lectin and Vitiligo? **European Journal of Dermatology**, v. 17, n. 2, p. 146–148, 2007. Disponível em: <http://www.jle.com/fr/revues/ejd/e-docs/might_there_be_a_link_between_mannose_binding_lectin_and_vitiligo__273497/article.phtml>. Acesso em: 23 out. 2016.

ONGENAE, K.; VAN GEEL, N.; NAEYAERT, J.-M. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. **Pigment Cell Research**, v. 16, p. 90–100, 2003.

ORTE, E. M.; VIGUÉ, J. **Grande atlas do corpo humano**. Barueri: Manole, 2007.

PACIFICO, A.; LEONE, G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. **Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine**, v. 27, n. 5, p. 261–277, 2011.

PATEL, N. S.; PAGHDAL, K. V.; COHEN, G. F. Advanced treatment modalities for vitiligo. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 3, p. 381–391, 2012.

PICARDO, M.; TAÏEB, A. (ed.). **Vitiligo**. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
REEDY, M. V.; FARACO, C. D.; ERICKSON, C. A. Specification and migration of melanoblasts at the vagal level and in hyperpigmented silkie chickens. **Developmental Dynamics**, v. 213, n. 4, p. 476–485, 1998.

RICHMOND, J. M.; FRISOLI, M. L.; HARRIS, J. E. Innate immune mechanisms in vitiligo: Danger from within. **Current Opinion in Immunology**, v. 25, n. 6, p. 676–682, 2013.

RIVITTI, E. A. **Manual de dermatologia clínica**. São Paulo: Editora Artes Medicas, 2014.

ROSA, E.; NATALI, M. Vitiligo: um problema que não pode passar em branco. **Saúde e Pesquisa**, v. 2, n. 1, p. 119–126, 2009. Disponível em: <<http://www.unicesumar.edu.br/pesquisa/periodicos/index.php/saudpesq/article/viewArticle/910>>. Acesso em: 23 out. 2016.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007.

SARACENO, R.; NISTICÒ, S. P.; CAPRIOTTI, E.; CHIMENTI, S. Monochromatic excimer light 308 nm in monotherapy and combined with topical khellin 4% in the treatment of vitiligo: A controlled study. **Dermatologic Therapy**, v. 22, n. 4, p. 391–394, 2009.

SBD, I. **25 de Junho, Dia Mundial do Vitiligo**. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/25-de-junho-dia-mundial-do-vitiligo/>>. Acesso em: 23 out. 2016.

SBD, I. **VITILIGO**. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/doencas/vitiligo/>>. Acesso em: 23 out. 2016.

SCHALLEREUTER, K. U.; WOOD, J. M.; ZIEGLER, I.; LEMKE, K. R.; PITTELKOW, M. R.; LINDSEY, N. J.; G??TLICH, M. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. **BBA - Molecular Basis of Disease**, v. 1226, n. 2, p. 181–192, 1994.

SCHALLREUTER, K. U.; BAHADORAN, P.; PICARDO, M.; SLOMINSKI, A.; ELASSIUTY, Y. E.; KEMP, E. H.; GIACHINO, C.; LIU, J. B.; LUITEN, R. M.; LAMBE, T.; LE POOLE, I. C.; DAMMAK, I.; ONAY, H.; ZMIJEWSKI, M. A.; DELL'ANNA, M. L.; ZEEGERS, M. P.; CORNALL, R. J.; PAUS, R.; ORTONNE, J. P.; WESTEROF, W. Vitiligo pathogenesis: Autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? **Experimental Dermatology**, v. 17, n. 2, p. 139–140, 2008.

SILVA, A. E.; CASTOLDI, L. Immunopathology of Vitiligo: A Review of Literature. **Scientific Electronic Archives**, n. 7, p. 111–120, 2014.

SILVA, C.; PEREIRA, L.; GONTIJO, B.; RIBEIRO, G. Vitiligo na infância: características clínicas e epidemiológicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia bras. dermatol**, v. 82, n. 1, p. 47–51, 2007.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

SOUSA, P. J. G. **Pedro José gomes sousa fototerapia : indicações e controvérsias**. 2015. UNIVERSIDADE DE COIMBRA, 2015.

SPRITZ, R. A. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. **Journal of Dermatology**, v. 40, n. 5, p. 310–318, 2013.

STEINER, D.; VILLAS, R. T.; BEDIN, V.; STEINER, T.; MORAES, M. B. Vitiligo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 3, p. 335–351, 2004.

SUN, X.; XU, A.; WEI, X.; OUYANG, J.; LU, L.; CHEN, M.; ZHANG, D. Genetic epidemiology of vitiligo: A study of 815 probands and their families from south China. **International Journal of Dermatology**, v. 45, n. 10, p. 1176–1181, 2006.

TAÏEB, A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. **Pigment Cell Research**, v. 13, n. 8, p. 41–47, 2000.

TAMLER, C.; DUQUE-ESTRADA, B.; OLIVEIRA, P. A.; AVELLEIRA, J. C. R. Pomada de tacrolimo 0,1% no tratamento de vitiligo: série de casos. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 169–172, 2011.

TARLÉ, R. G.; DO NASCIMENTO, L. M.; MIRA, M. T.; DE CASTRO, C. C. S. Vitiligo - Part 1. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 461–470, 2014.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TOYODA, M.; LUO, Y.; MAKINO, T.; MATSUI, C.; MOROHASHI, M. Calcitonin Gene-Related Peptide Upregulates Melanogenesis and Enhances Melanocyte Dendricity via Induction of Keratinocyte-Derived Melanotrophic Factors. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 4, n. 2, p. 116–125, 1999.

TU, C.; ZHAO, D.; LIN, X. Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. **Journal of Dermatological Science**, v. 26, n. 1, p. 62–66, 2001.

VANPUTTE, C.; REGAN, J.; RUSSO, A. **Anatomia e fisiologia de seeley**. 10. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

VIZANI, R. O.; SANTIAGO, F.; MAIA, M.; PACHECO, T.; LUÍS, S.; PIMENTEL, G.; YURI, V.; ELIAS, N. O Vitiligo : Uma Doença Orgânica E Psíquica. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 6, n. 3, p. 47–52, 2014.

WEINBERG, S.; PROSE, N. S.; KRISTAL, L. **Color atlas of pediatric dermatology**. 4. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

WIJNGAARD, R. van den; WANKOWICZ-KALINSKA, A.; LE POOLE, C.; TIGGES, B.; WESTERHOF, W.; DAS, P. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 80, n. 8, p. 1299–1309, 2000.

ZHANG, X. J.; LIU, J. B.; GUI, J. P.; LI, M.; XIONG, Q. G.; WU, H. B.; LI, J. X.; YANG, S.; WANG, H. Y.; GAO, M.; YANG, J.; YANG, Q. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, n. 3, p. 383–390, 2004.