

VITILIGO: UMA DOENÇA MULTIFACETADA REVISÃO DAS ETIOLOGIAS, DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS

VITILIGO: A MULTIFACETED DISEASE REVIEW OF ETIOLOGIES, DIAGNOSES AND TREATMENTS

ARTHUR RIBEIRO DE **CARVALHO**^{1*}, DIOGO AUGUSTO DE FARIA **MATOS**¹, NADINE COSMO FERRETTI DE **OLIVEIRA**², PEDRO PAULO RIBEIRO **GUIMARÃES**², VICTÓRIA THAINÁ SÁ BARRETO **SANTOS**², PEDRO DIAS DE **CARVALHO**³

1. Acadêmicos do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Acadêmicos do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá (UNESA) – Campus Ulysses e Mora Guimarães; 3. Médico, formado no Centro Universitário de Caratinga (UNEC).

*Faculdade de Minas (FAMINAS-BH) - Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. artcarvalho@hotmail.com

Recebido em 13/05/2024. Aceito para publicação em 21/05/2024

RESUMO

O vitiligo é uma doença cutânea crônica caracterizada pela perda de melanócitos e consequente despigmentação da pele, afetando cerca de 0,5 a 2% da população mundial. Esta condição dermatológica complexa tem sido objeto de extenso estudo nas últimas décadas, visando compreender suas causas, mecanismos fisiopatológicos e desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes. Evidências sugerem que o vitiligo resulta de uma interação multifatorial entre fatores genéticos, autoimunes, ambientais e neuroendócrinos. Mecanismos imunológicos, incluindo o estresse oxidativo e a resposta autoimune direcionada contra os melanócitos, desempenham um papel crucial na patogênese da doença. O diagnóstico preciso e o manejo eficaz do vitiligo são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Uma variedade de opções terapêuticas está disponível, incluindo fototerapia, tratamentos tópicos, cirurgia de transplante de melanócitos e terapias imunomoduladoras. Esta revisão visa fornecer uma visão abrangente do vitiligo, abordando suas características clínicas, fisiopatologia e opções de tratamento com base na evidência disponível na literatura científica.

PALAVRAS-CHAVE: Vitiligo; autoimunidade; estresse oxidativo; manejo clínico; fisiopatologia.

ABSTRACT

Vitiligo is a chronic cutaneous disease characterized by the loss of melanocytes and consequent depigmentation of the skin, affecting approximately 0.5 to 2% of the global population. This complex dermatological condition has been the subject of extensive study in recent decades, aiming to understand its causes, pathophysiological mechanisms, and the development of effective therapeutic approaches. Evidence suggests that vitiligo results from a multifactorial interaction between genetic, autoimmune, environmental, and neuroendocrine factors. Immunological mechanisms, including oxidative stress and the autoimmune response

targeted against melanocytes, play a crucial role in the disease's pathogenesis. Accurate diagnosis and effective management of vitiligo are essential to improve patients' quality of life. A variety of therapeutic options are available, including phototherapy, topical treatments, melanocyte transplantation surgery, and immunomodulatory therapies. This review aims to provide a comprehensive overview of vitiligo, addressing its clinical characteristics, pathophysiology, and treatment options based on the evidence available in the scientific literature.

KEYWORDS: Vitiligo, autoimmunity, oxidative stress, clinical management, pathophysiology.

1. INTRODUÇÃO

Vitiligo é uma condição dermatológica complexa e multifatorial caracterizada pela despigmentação progressiva da pele devido à destruição seletiva dos melanócitos. Sua etiologia ainda permanece pouco compreendida, mas estudos sugerem uma interação entre fatores genéticos, autoimunes, ambientais e neuroendócrinos¹. Acredita-se que uma predisposição genética combinada com gatilhos ambientais, como traumas físicos, estresse emocional e exposição a agentes químicos ou ambientais, desencadeie a resposta autoimune mediada por linfócitos T citotóxicos contra os melanócitos, resultando em sua destruição e subsequente despigmentação².

A epidemiologia do vitiligo varia significativamente entre diferentes populações étnicas e geográficas. Estudos epidemiológicos sugerem uma prevalência que varia de 0,5 a 2% da população mundial, com uma incidência que pode atingir até 8% em algumas áreas geográficas específicas³. Além disso, a idade de início do vitiligo pode variar amplamente, com picos de incidência observados na infância e na terceira década

de vida⁴.

O manejo do vitiligo é desafiador e muitas vezes requer uma abordagem multidisciplinar. As diretrizes de manejo baseadas em evidências fornecem orientações valiosas para o tratamento eficaz do vitiligo. O diagnóstico do vitiligo é principalmente clínico e baseado na observação de lesões cutâneas caracterizadas por áreas bem definidas de despigmentação. No entanto, em alguns casos, pode ser necessário realizar testes adicionais, como a lâmpada de Wood para avaliar a extensão das áreas afetadas e exames laboratoriais para investigar a presença de doenças autoimunes associadas, como tireoidite ou diabetes tipo 1. A diferenciação entre vitiligo segmentar e não segmentar é importante devido às diferentes abordagens de tratamento e prognósticos associados a cada subtipo.

As opções terapêuticas disponíveis para o vitiligo abrangem uma variedade de abordagens, cada uma com suas próprias vantagens e considerações específicas. Os tratamentos tópicos são frequentemente prescritos como uma primeira linha de defesa, e incluem corticosteroides, inibidores de calcineurina, e análogos de vitamina D, que podem ser aplicados diretamente nas áreas afetadas da pele para ajudar na restauração da pigmentação e controle da doença⁵. A fototerapia, por sua vez, é uma opção eficaz que envolve a exposição da pele a luz ultravioleta A (UVA) ou luz ultravioleta B (UVB) para estimular a produção de melanina. Já as terapias sistêmicas podem incluir o uso de medicamentos orais ou injetáveis, como corticosteroides sistêmicos, imunossuppressores, ou agentes biológicos, que visam modular a resposta imune e reduzir a atividade autoimune associada ao vitiligo.

O tratamento geralmente visa não apenas à restauração da pigmentação da pele, mas também ao suporte psicossocial dos pacientes, pois a condição pode ter um impacto significativo na qualidade de vida. As opções terapêuticas incluem tratamentos tópicos, fototerapia, terapias sistêmicas e procedimentos cirúrgicos, como transplante de melanócitos autólogos⁵. A escolha do tratamento depende de vários fatores, incluindo a extensão e localização das lesões, a idade do paciente e as preferências individuais.

Procedimentos cirúrgicos como o transplante de melanócitos autólogos têm se mostrado eficazes em alguns casos. Nesse procedimento, os melanócitos são retirados de uma área do corpo do paciente e transplantados para as áreas afetadas pela despigmentação, promovendo a restauração da pigmentação e restaurando a coloração da pele. No entanto, a seleção do tratamento adequado é crucial e depende de uma série de fatores, como a extensão e localização das lesões, o grau de despigmentação, a presença de comorbidades e as preferências individuais do paciente. Uma abordagem dermatológica personalizada é essencial para alcançar os melhores resultados terapêuticos e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao vitiligo, destacando a interação entre estresse oxidativo, resposta imune e disfunção mitocondrial tem o potencial de direcionar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, visando interromper os processos autoimunes e promover a repigmentação da pele afetada⁶. Além disso, abordagens terapêuticas emergentes, como terapias celulares e modulação do microbioma cutâneo, estão sendo exploradas como possíveis tratamentos para o vitiligo, oferecendo novas perspectivas para o manejo da doença no futuro.

O presente estudo tem como objetivo observar as condições dermatológicas do vitiligo. Complexa e multifacetada, esta patologia requer uma abordagem integrada no diagnóstico e tratamento, a fim de promover um apoio eficaz e seguro a população acometida.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para realizar esta revisão sistemática abrangente sobre as características clínicas do vitiligo, de forma descritiva, foram utilizadas diversas plataformas de pesquisa bibliográfica, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Utilizamos uma combinação de descritores e termos de busca, tais como "lesões cutâneas", "vitiligo", "autoimunidade", "estresse oxidativo", "manejo clínico", "fisiopatologia" e "fototerapia UVB".

Inicialmente, foram identificados estudos que abordavam o tema de vitiligo em geral. Foram incluídos artigos de revisão e estudos observacionais, publicados em periódicos científicos indexados. A seleção dos artigos foi realizada de forma criteriosa, de modo que mantivesse a qualidade metodológica, a relevância dos resultados e a contribuição para a compreensão do tema. Foram excluídos estudos que não abordavam especificamente as lesões cutâneas ou que tinham amostras não representativas. Após a busca inicial, foram selecionados 32 artigos e revisados de forma independente por um revisor, com o objetivo de garantir a consistência e a precisão na seleção dos estudos.

Os desacordos foram resolvidos por consenso entre os revisores do material. Ao final da seleção, foram incluídos um total de 15 artigos para análise e síntese dos resultados, sendo estes limitados a publicação nos anos de 2010 a 2024, originalmente publicados em inglês. Utilizou-se o filtro humano de modo a limitar a pesquisa. Esses artigos foram utilizados para embasar as discussões sobre os mecanismos de lesão, os métodos de diagnóstico, as estratégias de prevenção e tratamento, bem como a associação entre o vitiligo e a qualidade de vida do paciente.

Neste estudo, como se trata de uma revisão sistemática, não foi necessário passar pelo processo de aprovação do Comitê de Ética. Para escolher os artigos que seriam incluídos na revisão, começamos examinando os títulos das publicações nas bases de dados eletrônicas. Depois, fizemos uma análise dos

resumos dos estudos que tratavam do tema em questão. Aqueles que consideramos pertinentes foram lidos na íntegra para ver se se encaixavam nos critérios de inclusão que estabelecemos. Após a seleção dos artigos, fizemos a extração de informações como autor, ano de publicação, tempo de seguimento, metodologia utilizada e resultados obtidos. Esse processo de coleta de dados foi feito de maneira organizada e minuciosa. Por fim, os resultados dos estudos foram examinados de forma descritiva, proporcionando uma compreensão ampla e detalhada do tema em análise.

3. DESENVOLVIMENTO

Um fator importante na fisiopatologia do vitiligo é a resposta autoimune. A despigmentação característica do vitiligo é causada pela destruição seletiva dos melanócitos, afetando a ativação de linfócitos T citotóxicos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, que estão envolvidas na patogênese da doença. A destruição dos melanócitos e a interrupção da produção de melanina na pele afetada são os resultados de uma sequência de eventos desencadeada por esses processos imunológicos⁷.

O estresse oxidativo parece ser um componente essencial da patogênese do vitiligo. Estudos mostram que este desequilíbrio pode causar a produção de autoantígenos, que desencadeiam uma reação autoimune contra os melanócitos. Embora não haja uma ligação direta entre vitiligo e câncer de pele, o estresse oxidativo está frequentemente relacionado a danos ao DNA e ao aumento do risco de desenvolvimento de tumores cutâneos¹¹.

Devido à complexidade da doença e à variedade de opções terapêuticas disponíveis, o tratamento do vitiligo é um desafio clínico. A natureza do vitiligo e os mecanismos imunológicos associados à doença destacam a complexidade dos fatores genéticos, autoimunes e ambientais que contribuem para a patogênese da doença. Assim, são necessárias abordagens terapêuticas destinadas a controlar a resposta autoimune com o objetivo de parar a progressão da doença⁷.

A fototerapia com UVB estreito emerge como uma abordagem terapêutica fundamental para pacientes com vitiligo, complementando os tratamentos convencionais. Tal terapêutica tem sido objeto de uma análise abrangente devido à sua eficácia comprovada. Por meio da exposição controlada à luz ultravioleta B (UVB), especialmente na faixa estreita de comprimento de onda, esta terapia desencadeia uma série de eventos biológicos benéficos na pele afetada pelo vitiligo. Um dos principais mecanismos de ação é a estimulação da pele, promovendo a proliferação e migração de melanócitos - células produtoras de pigmento - nas áreas despigmentadas. Esse estímulo é crucial para a repigmentação progressiva das lesões de vitiligo, contribuindo para a restauração da cor da pele e melhorando significativamente a aparência estética dos pacientes⁸. A frequência e a duração das sessões de fototerapia são adaptadas individualmente, levando em

consideração a gravidade e a extensão das lesões, bem como as características específicas de cada. Além disso, a fototerapia com UVB estreito é considerada uma opção terapêutica segura e bem tolerada, quando administrada sob supervisão adequada, minimizando o risco de efeitos adversos graves. Sua eficácia estabelecida e perfil de segurança fazem dela uma escolha de tratamento valiosa e confiável para aqueles que buscam gerenciar o vitiligo de maneira eficiente e com resultados satisfatórios¹⁰.

Além da fototerapia, outras opções terapêuticas têm sido investigadas, incluindo o transplante de melanócitos autólogos. Esta abordagem envolve a transferência de melanócitos saudáveis de uma área do corpo do paciente para as áreas despigmentadas, promovendo a repopulação de melanócitos funcionais e a repigmentação da pele⁹.

Assim, para controlar a resposta autoimune ao vitiligo, vários métodos terapêuticos têm sido testados, incluindo o uso de agentes imunomoduladores, como corticosteroides tópicos e inibidores de calcineurina. Tais agentes visam suprimir a atividade do sistema imunológico localmente e diminuir a inflamação na pele afetada¹². Além disso, terapias sistêmicas, como imunossuppressores e imunomoduladores, têm sido estudadas como opções de tratamento para pacientes com vitiligo mais grave ou refratários a outros métodos de tratamento¹³.

Os aspectos genéticos e imunológicos do vitiligo incluem a descoberta de novos loci (regiões do genoma humano) de risco e como autoantígenos induzidos pelo estresse oxidativo podem desencadear a autoimunidade¹⁴. Essas são essenciais para a criação de novas terapias capazes de combater os processos autoimunes responsáveis pela despigmentação da pele. Além disso, ressalta-se o papel da autofagia na proteção dos melanócitos contra a morte celular, oferecendo novas perspectivas para intervenções terapêuticas que visam promover a sobrevivência celular¹⁵.

Em resumo, o vitiligo é uma condição dermatológica complexa e multifacetada, com uma base patológica distintiva que inclui uma resposta autoimune mediada por linfócitos T e a destruição autoimune dos melanócitos. O diagnóstico preciso e o tratamento adequado são essenciais para controlar a doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A combinação de abordagens medicamentosas e não medicamentosas pode oferecer benefícios significativos no manejo do vitiligo, permitindo aos pacientes viverem com mais conforto e bem-estar.

4. DISCUSSÃO

Os estudos revisados sobre o vitiligo refletem uma convergência em relação a certos resultados, destacando a complexidade e a gravidade dessa condição dermatológica. No trabalho de Ezzedine (2015)¹ é observada uma análise abrangente da condição, destacando sua complexidade e impacto na saúde pública. O artigo destaca não apenas os aspectos clínicos do vitiligo, mas também sua epidemiologia e

implicações sociais. Com base nessa visão geral, é evidente que o vitiligo é uma condição multifacetada que requer uma abordagem multidisciplinar e completa no desenvolvimento de estratégias de tratamento.

O consenso de Silverberg (2015)² complementa essa perspectiva ao examinar a epidemiologia do vitiligo em detalhes. Ao identificar fatores de risco e padrões de distribuição demográfica da doença, o autor fornece informações valiosas que podem orientar a alocação de recursos de saúde e o desenvolvimento de intervenções preventivas. Essa compreensão da epidemiologia do vitiligo é fundamental para a formulação de políticas de saúde pública eficazes e programas de conscientização.

No que diz respeito aos mecanismos subjacentes à patogênese do vitiligo, os estudos de Laddha (2013)³ e Xie (2016)¹¹ lançam luz sobre a interação entre estresse oxidativo e sistema imunológico na progressão da doença. Ao identificar essa conexão, os autores destacam potenciais alvos terapêuticos para mitigar o estresse oxidativo e modular a resposta imune. Essas descobertas são cruciais para o desenvolvimento de tratamentos direcionados e personalizados para pacientes com vitiligo.

As diretrizes clínicas apresentadas por Gawkrödger (2010)⁴, Taieb (2013)⁵ e Speeckaert e van Geel (2017)⁷ fornecem um arcabouço prático para o diagnóstico e manejo do vitiligo. Essas diretrizes são baseadas em evidências e abordam uma variedade de opções terapêuticas, incluindo tratamentos tópicos, fototerapia e terapias sistêmicas. Ao fornecer orientações claras e baseadas em evidências, essas diretrizes auxiliam os clínicos na tomada de decisões informadas sobre o tratamento do vitiligo.

Dell'Anna (2001)⁶ realizou um estudo revelador sobre o vitiligo, destacando o comprometimento mitocondrial nas células mononucleares do sangue periférico durante a fase ativa da doença. Essa descoberta lança luz sobre os mecanismos intrínsecos da doença, sugerindo uma possível base metabólica para a despigmentação observada na pele afetada. Esses achados são fundamentais para a compreensão da patogênese do vitiligo e podem informar o desenvolvimento de terapias direcionadas que visam restaurar a função mitocondrial comprometida.

A fototerapia, em particular o uso de fototerapia de banda estreita UVB, é amplamente reconhecida como uma opção eficaz para o tratamento do vitiligo, conforme discutido por Majid e Imran (2014)⁸ e Zhou (2016)¹⁰. Essa modalidade terapêutica demonstrou eficácia na repigmentação da pele e é frequentemente recomendada como tratamento de primeira linha. O uso dessas abordagens terapêuticas baseadas em evidências destaca a importância da pesquisa translacional na tradução de descobertas científicas em benefícios clínicos tangíveis para os pacientes com vitiligo.

Abordagens inovadoras, como terapia baseada em autofagia, estão sendo investigadas para combater os mecanismos subjacentes à progressão do vitiligo, como discutido por Wang (2017)¹³. Essa linha de pesquisa representa um avanço promissor no entendimento e

tratamento do vitiligo, ao explorar novos caminhos terapêuticos para proteger os melanócitos e prevenir a morte celular. A pesquisa contínua nessas áreas é essencial para identificar novas estratégias terapêuticas que possam melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com vitiligo.

Ainda assim, a cirurgia de transplante autólogo de melanócitos é uma opção para pacientes selecionados, como discutido por Wittal (2015)¹⁴ e Njoo (1998)⁹. Embora essa abordagem possa ser eficaz em casos de vitiligo estável e localizado, sua aplicabilidade é limitada por considerações como disponibilidade de tecido doador e complexidade do procedimento. No entanto, para pacientes adequados, o transplante autólogo de melanócitos oferece uma opção adicional para alcançar repigmentação satisfatória e melhorar a aparência da pele afetada pelo vitiligo.

5. CONCLUSÃO

O objetivo do presente artigo foi reunir e analisar uma variedade de estudos e orientações sobre o diagnóstico, tratamento e compreensão da fisiopatologia do vitiligo. Uma abordagem integrada ajuda os médicos dermatologistas a encontrar sinais de doença precoces, o que facilita a intervenção rápida e a aplicação de tratamentos adequados.

As opções disponíveis incluem fototerapia, terapias tópicas e procedimentos cirúrgicos, mas é importante manter um acompanhamento regular com um especialista qualificado para acompanhar a resposta ao tratamento, ajustar as estratégias conforme necessário e oferecer apoio emocional e psicossocial aos pacientes.

Em última análise, a compreensão da fisiopatologia do vitiligo continua a evoluir. O diagnóstico precoce, os estudos contínuos na área, as tecnologias inovadoras e a eficácia dos tratamentos são fundamentais para abordar a doença de maneira abrangente e melhorar o bem-estar dos pacientes afetados por essa condição dermatológica desafiadora.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015; 386(9988):74-84.
- [2] Silverberg NB. The epidemiology of vitiligo. *Curr Dermatol Rep*. 2015; 4(1):36-43.
- [3] Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, *et al.* Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol*. 2013; 22(4):245-250.
- [4] Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, *et al.* Vitiligo: concise evidence-based guidelines on diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 2010; 86(1011):466-471.
- [5] Taieb A, Alomar A, Böhm M, *et al.* Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013; 168(1):5-19.
- [6] Dell'Anna ML, Maresca V, Briganti S, *et al.* Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2001; 117(4):908-913.
- [7] Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18(6):733-744.

- [8] Majid I, Imran S. Narrowband ultraviolet B phototherapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014; 80(1):5-14.
- [9] Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol.* 1998; 134(12):1543-1549.
- [10] Zhou L, Li K, Shi YL, *et al.* Clinical features and effect of narrowband UVB phototherapy on vitiligo: a 4-year retrospective study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30(1):e52-4.
- [11] Xie H, Zhou F, Liu L, *et al.* Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci.* 2016; 81(1):3-9.
- [12] Jin Y, Andersen G, Yorgov D, *et al.* Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet.* 2016; 48(11):1418-1424.
- [13] Wang X, Wang QP, Xiao Y, *et al.* Autophagy protects melanocytes from STING-mediated cell death in vitiligo. *EBioMedicine.* 2017; 18:119-127.
- [14] Wittal R, Faria AR, Sanches JA Jr. Surgical treatment of vitiligo: how to choose the best technique for each patient. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(6):707-713.
- [15] Alshiyab DM, Alzolibani AA, Abahussein AA, AlZolibani AK. Topical treatment of vitiligo: a review of mechanisms, drug formulation and clinical evidence. *Pharm Pat Anal.* 2018; 7(2):61-70.