

VITILIGO: UM PROBLEMA QUE NÃO PODE PASSAR EM BRANCO

Eliane Cristina Rosa

Especialista em Morfologia: Métodos de Ensino e Pesquisa pela Universidade Estadual de Maringá-UEM. E-mail: ecrosa@bol.com.br

Maria Raquel Marçal Natali

Docente Dra. Associada do Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Estadual de Maringá-UEM. E-mail: mrmnatali@uem.br

RESUMO: O vitiligo é uma patologia descrita desde o segundo milênio antes de Cristo, que se caracteriza por despigmentação da pele com formação de manchas esbranquiçadas, resultante da redução de melanócitos da epiderme ou perda de sua função, ocorrendo sem distinção de raça, sexo ou idade. A extensão das áreas despigmentadas é variável e acomete qualquer parte da pele, iniciando-se geralmente nos punhos, axilas e região periorbitária e peribucal, com tendência ao aumento progressivo das lesões com o passar do tempo. Através desta revisão bibliográfica realizou-se uma pesquisa qualitativa e descritiva com objetivo de caracterizar as causas, formas e tratamentos desta doença. Apesar dos esforços da ciência, que envolve pesquisas experimentais in vivo e in vitro, os mecanismos de formação e o estabelecimento de tratamentos efetivos ainda constituem um desafio. Estudos recentes apontam que os fatores de vida estressantes, típicos da atualidade, são considerados elementos desencadeadores do vitiligo, justificando a crescente incidência da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença auto-imune; Estresse; Epiderme; Melanócitos.

VITILIGO: A PROBLEM THAT CANNOT BE DISREGARDED

ABSTRACT: Vitiligo is a pathology which description dates back to the second millennium AC. It is characterized by depigmentation of the skin with the formation of whitish spots, a result of the reduction of the number of melanocyte on the epidermis or loss of their function, which occurs regardless of race, gender or age. The extension of the depigmented areas varies and it can attack any part of the skin, generally beginning on the wrists, underarms, orbito-palpebral and perioral regions. Lesions tend to progressively increase as time elapses. Through this literature review, a qualitative and descriptive research was carried out, aiming at characterizing the causes, forms and treatments of this disease. Despite the science efforts, which involve experimental researches in vivo and in vitro, the mechanisms of formation and the establishment of effective treatments still constitute a challenge. Recent studies point out that stressful life factors, which are typical nowadays, are considered as the elements that favor the appearance of vitiligo, justifying the rising incidence of this disease.

KEYWORDS: Autoimmune disease; Stress; Epidermis; Melanocytes.

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença que se caracteriza por despigmentação da pele com formação de manchas esbranquiçadas, resultante da redução de melanócitos da epiderme ou perda de sua função e afeta cerca de 1% da população (BELLET; PROSE, 2005). Sua etiologia não é completamente elucidada

- estudos indicam que mecanismos auto-imunes, genéticos, tóxicos, metabólicos, neurais e emocionais podem estar envolvidos.

Apesar de vários trabalhos ressaltarem a manifestação de conflitos inconscientes pela pele, só mais recentemente, a partir da década de 80, ressurgiu o interesse, por parte dos dermatologistas, para o estudo da relação psique/corpo (MULLER; RAMOS, 2004).

O processo psicológico tem uma representatividade corpórea. Em casos onde os conteúdos inconscientes profundos e conflitivos não encontraram representação no nível verbal, a tendência do organismo é expressá-los no nível somático, primeiramente de modo funcional e, mais tarde, anatômico (RAMOS, 1995).

De concreto, sabe-se que o vitiligo não é contagioso e que o sucesso do tratamento depende de cada caso. Se as lesões são pequenas, pomadas de uso tópico à base de corticóides podem funcionar. Já nos casos em que as manchas se alastram rapidamente, é necessário o uso de corticóides por via oral. A fototerapia é o tratamento mais utilizado: consiste na exposição do paciente ao sol após usar substâncias fotossensibilizantes que estimulam a pigmentação. Novas terapias têm sido propostas como o uso de técnicas de enxerto associadas aos tratamentos já consolidados. O sucesso terapêutico, entretanto, está estritamente relacionado à qualidade da relação médico/paciente. O tratamento é difícil e várias alternativas mostram um potencial terapêutico significativo.

O presente trabalho é de natureza qualitativa, descritiva, e através de levantamento bibliográfico teve como objetivo contextualizar esta patologia ressaltando sua etiologia e resgatar os tratamentos convencionais e inovadores na busca da cura do vitiligo.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 HISTÓRICO

Mundialmente conhecida, a palavra vitiligo acredita-se ser derivada do grego Vitelius (vitelo) e teria essa denominação porque as manchas brancas cutâneas lembrariam as áreas brancas de bezerras. Segundo Sutton (1965, p. 288) o termo vitiligo foi descrito como: "Vitiligo (vitium), uma espécie de lepra ou erupção cutânea, consistindo de máculas negras ou brancas".

Descrições da doença hoje conhecida como vitiligo, são encontradas nos clássicos médicos do segundo milênio antes de Cristo. No papiro de EBERS (1500 AC) existe menção a duas doenças afetando a cor da pele: uma delas associada com edema e que deveria ser deixada sem tratamento, provavelmente a lepra, e outra em que ocorreria apenas alteração da cor, provavelmente o vitiligo (NAIR, 1978).

Existe referência à doença Kilas na Índia AC, palavra que, em sânscrito, é derivada de Kil, significando "o branco que se espalha". Outro termo usado para designar máculas acromicas nos tratados médicos da Índia antiga é Svitra, que significa "difundir a cor branca" (NAIR, 1978).

Apesar do vitiligo ser uma doença reconhecida desde a antiguidade, foi confundida frequentemente com a lepra e esta confusão foi perpetuada quando a Bíblia foi transcrita para o grego. No Velho Testamento, existe menção a várias doenças com máculas acromicas, agrupadas na palavra hebraica Zoraat. Na versão grega da Bíblia, o termo Zoraat foi traduzido como "lepra" e, posteriormente, versado para o inglês. Essa confusão entre vitiligo e lepra no Velho Testamento contribuiu significativamente para o preconceito existente em relação às manchas brancas em geral (ISSA, 2003).

Outro tipo de preconceito referente ao vitiligo na antiguidade é descrita no livro sagrado do Budismo Vinaya Pitak (500 AC), em que homens e mulheres sofrendo de manchas brancas na pele não eram considerados elegíveis para o ordenamento (NAIR, 1978).

Outra doença que se assemelha ao vitiligo é o albinismo que se caracteriza pela incapacidade irreversível do indivíduo ou animal de sintetizar a melanina devido à ausência da enzima tirosinase nos melanócitos, os quais estão, entretanto, presentes em número normal, mas são incapazes de produzir o pigmento. A despigmentação com que nascem não se modifica com a idade. O albinismo é uma disfunção universal que pode afetar tanto o homem como a mulher e também afeta os animais, sendo frequente em ratos, coelhos, cavalos, porcos, peixes, tubarões e tigres (ROCHA; MOREIRA, 2007).

O vitiligo pode ser extremamente desfigurativo e causar problemas importantes para o paciente. Vários estudos mensuraram a qualidade de vida em pacientes com vitiligo, e baixa auto-estima e imagem corporal ruim foram detectados, além de distúrbios psiquiátricos importantes (MATTOO et al., 2002). Esta é uma questão especial em crianças e adolescentes, pois estão em processo de formação e desenvolvendo seu senso de identidade (BELLET; PROSE, 2005).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O vitiligo é uma afecção comum caracterizada pela perda parcial ou completa e/ou perda da função dos melanócitos, células produtoras do pigmento melanina, localizadas principalmente na epiderme da pele. Todas as raças são afetadas, mas as lesões são mais perceptíveis em indivíduos de pigmentação escura. As lesões podem ser inteiramente inaparentes na pele de pigmentação clara até que ocorra bronzeamento na pele normal circundante (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996).

Inicialmente, as lesões são hipocrômicas; em algumas lesões recentes, pode ocorrer uma borda discretamente eritematosa, seguida da instalação da mancha acromica com borda, em geral hiperacrômica. O crescimento da mancha é centrífugo, como se houvesse uma fuga do pigmento para a periferia. Há localizações preferenciais: face, punhos, dorso dos dígitos, genitália, dobras naturais da pele e eminências ósseas (cotovelos, maléolos). Os cabelos podem ser atingidos focalmente. Mais de 50% dos casos apresentam lesões destrutivas dos melanócitos da retina; pode ocorrer coriorretinite com perturbação da visão (AZULAY; AZULAY, 1999).

Apenas um por cento da população apresenta vitiligo, e

23% a 26% das crianças com a doença têm menos de 12 anos de idade (BELLET; PROSE, 2005). As mulheres são geralmente mais acometidas do que os homens. Porém, estudos mais recentes sugerem prevalência igual para ambos os sexos (STEINER et al., 2004).

A doença é assintomática e não afeta a sobrevivência, apesar de poder causar severo desfiguramento, levando ao estresse psicológico (BYSTRYN, 1997). Estudos recentes apontam dados sobre fatores de vida estressantes como desencadeadores do vitiligo (PICARDI et al., 2003). Ainda assim, a maioria da literatura científica sobre o tema prima por questões exclusivamente médicas (MULLER; RAMOS, 2004).

Do ponto de vista histológico, o vitiligo caracteriza-se por perda dos melanócitos, conforme definido pela microscopia eletrônica (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996), e mostra eventual substituição desses melanócitos por células de Langerhans, podendo encontrar-se também, em áreas próximas às lesões, queratinócitos vacuolizados ou com outras alterações (CUCÉ; FESTA NETO, 1990).

2.3 MELANÓCITOS

A pele é o maior órgão do corpo humano, atingindo 16% do peso corporal, sendo constituída por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a epiderme, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme. Abaixo desta, está a hipoderme que mesmo sendo da mesma origem da derme não faz parte da pele, apenas lhe serve de suporte e união com os órgãos subjacentes.

A epiderme é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e apresenta quatro tipos de células: os queratinócitos, melanócitos, Langerhans e células de Merkel, distribuídas em camadas: a camada basal, constituída por células prismáticas ou cubóides; camada espinhosa, constituída por células poligonais, cubóides ou ligeiramente achatadas; camada granulosa, caracterizada pela presença de células poligonais achatadas; camada lúcida, constituída por uma delgada camada de células achatadas, eosinófilas, hialinas; e a camada córnea, que tem espessura muito variável e é constituída por células achatadas e mortas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Os melanócitos representam importante barreira endógena contra os raios ultravioletas prejudiciais presentes na luz solar (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996), sendo embriologicamente derivados a partir de uma população germinativa de melanoblastos originários de células da crista neural, pouco tempo após o fechamento do tubo neural. São células que têm natureza dendrítica e numerosos prolongamentos, possuem em seu citoplasma organelas especializadas, denominadas melanossomos, onde ocorre a síntese e deposição da melanina (LEÃO et al., 2005).

A função mais importante da melanina é proteger o organismo dos efeitos nocivos da irradiação ultravioleta não ionizante. A melanina é produzida pela oxidação da tirosina a 3,4-dihidroxi-fenilalanina (DOPA) pela enzima tirosinase e pela transformação subsequente da DOPA em melanina. Estas reações ocorrem inicialmente em estruturas limitadas pela mem-

brana designadas como pré-melanossomos, que derivam do aparelho de Golgi.

Os pré-melanossomos têm baixo conteúdo de melanina e apresentam uma estrutura interna finamente organizada ao microscópio eletrônico de transmissão, refletindo seu conteúdo de moléculas de tirosinase. À medida que mais melanina é produzida pela oxidação da tirosina, a estrutura interna do pré-melanossomo torna-se obscurecida até ser formado o grânulo de melanina, o melanossomo que aparece como um grânulo eletropaco (ROSS; PAWLINA, 2008).

Os melanossomos em desenvolvimento e seu conteúdo de melanina são transferidos a queratinócitos vizinhos através de um processo que envolve a fagocitose das extremidades dos prolongamentos dos melanócitos por queratinócitos. É um tipo de secreção citócrina, por ser também fagocitada uma pequena quantidade de citoplasma em torno do melanossomo (ROSS; PAWLINA, 2008).

Nas células epiteliais os grânulos de melanina localizam-se em posição supranuclear (capuz), onde oferecem proteção ao DNA contra a radiação ultravioleta (UV). O escurecimento da pele por exposição à luz solar ocorre inicialmente devido ao escurecimento de parte da melanina preexistente e, numa segunda etapa, pela aceleração da síntese da melanina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Segundo Steiner e colaboradores (2004), pode-se pensar que qualquer processo que destrua os melanócitos da pele poderia também afetar outras células relacionadas no sistema nervoso central. Fatores neuroquímicos, como a acetilcolina, inibem a melanogênese e têm efeito tóxico sobre os melanócitos (AZULAY; AZULAY, 1999).

2.4 ETIOLOGIA

Várias teorias foram propostas, porém, ainda não existem definições para a etiologia do vitiligo.

O fator genético presente é autossômico, dominante ou recessivo e multifatorial, ou seja, com provável participação de vários genes. Aproximadamente 20% dos pacientes com vitiligo têm pelo menos um parente de primeiro grau com a doença (STEINER et al. 2004).

A teoria auto-imune parece ser a mais plausível, com destruição de melanócitos, secundária à de auto-anticorpos. Estudo recente mostrou um grande número de linfócitos T citotóxicos específicos para antígenos melanocíticos no vitiligo, o que justifica um ataque direto e específico aos melanócitos (BELLET; PROSE, 2005). Segundo Steiner e colaboradores (2004), a associação do vitiligo com doenças como tireóide, anemia perniciosa, doença de Addison, diabetes mellitus, esclerodermia localizada, alopecia areata, miastenia gravis, pêfigo vulgar e venus halo, corrobora essa teoria auto-imune.

Na teoria autocitotóxica, haveria destruição de melanócitos por substâncias liberadas a partir dos próprios melanócitos (um mecanismo de autodestruição deixaria de ser inibido) ou a partir de substâncias liberadas por células adjacentes (queratinócitos e células de Langerhans). Esta teoria é baseada na observação de que o fenol e alguns de seus derivados são capazes de lesar especificamente as células produtoras de

pigmento, ou seja, os melanócitos (STEINER et al., 2004). A destruição dos melanócitos resultaria da ação de radicais livres ou de componentes fenólicos ou de componentes fenólicos exógenos. Assim, o aumento da produção de fenol é mais encontrado em indivíduos geneticamente susceptíveis. Excessivas quantidades de produtos tóxicos na epiderme e na derme papilar danificam os melanócitos, cuja capacidade de proliferação é limitada (STEINER et al., 2004).

Estudos apontam envolvimento de fatores de vida estressantes no desencadeamento do vitiligo (MULLER; RAMOS, 2004), sendo assim considerada como uma doença sem etiologia definida, com prognóstico reservado e que acarreta uma série de transtornos emocionais nos pacientes. Segundo Steiner e colaboradores (2004), 10 a 76% dos pacientes com vitiligo atribuem a doença a algum fator precipitante. É provável que o estresse, a exposição solar intensa e a exposição a alguns pesticidas atuem como fatores precipitantes da doença em indivíduos geneticamente predispostos.

De acordo com Sampaio e Rivitti (1998), Issa (2003) e Steiner e colaboradores (2004), clinicamente o vitiligo pode ser classificado em:

- Vitiligo generalizado: é a forma mais comum de apresentação da doença, com acometimento bilateral, simétrico, atingindo face (especialmente áreas periorificiais), pescoço, dorso, superfícies extensoras de proeminências ósseas de membros superiores e inferiores, axilas, orifícios, superfícies mucosas.
- Vitiligo acrofacial: apresentam áreas de despigmentação em superfícies acrais (extremidades dos dedos e dorso das mãos e pés) e áreas periorificiais faciais, como olhos, nariz, orelhas e boca.
- Vitiligo focal: mácula isolada em determinada localização, não seguindo dermatômos.
- Vitiligo segmentar: ocorre em um dermatomo; de distribuição assimétrica. Por seu aparecimento precoce, curso recalcitrante e baixa associação com doenças auto-imunes, é considerado um tipo especial de vitiligo.
- Vitiligo universal: implica em perda do pigmento em toda a superfície corporal, progressivamente.

2.5 TRATAMENTO

2.5.1 Tratamentos convencionais

O vitiligo se apresenta de forma e intensidade variadas em cada paciente. Portanto, o tratamento indicado pelo dermatologista deve ser individualizado, de acordo com cada caso.

Os corticóides tópicos são frequentemente usados no tratamento do vitiligo. Uma meta-análise, realizada em 1998, demonstrou que o uso de corticóides de classe 3 e 4 resultou em mais de 75% de repigmentação em 56% dos pacientes com vitiligo segmentar e em 55% daqueles com vitiligo generalizado (NJOO et al., 1998). Outra meta-análise também mostrou que os corticóides de classe 3 são o tratamento mais efetivo e seguro para o vitiligo segmentar (BELLET; PROSE, 2005).

O uso do corticóide sistêmico está fundamentado na pos-

sibilidade de a atividade da doença estar associada a auto-imunidade contra os melanócitos. Foi observada uma redução do complemento mediado pela citotoxicidade de auto-anticorpos contra melanócitos e dos títulos de anticorpos contra os melanócitos em pacientes que receberam corticosteróide oral. Entretanto, o tratamento com tais drogas pode produzir efeitos colaterais indesejáveis, como epigastralgia, aumento de peso, erupções acneiformes, estrias, insônia, osteoporose e, mais raramente, necrose asséptica dos ossos (STEINER et al., 2004).

O uso de psoralenos tópicos deve ser criterioso para evitar queimaduras. Alguns pacientes respondem bem à administração tópica de corticosteróides nas manchas. Os psoralenos são compostos formados pela fusão de componentes hidrocarbonetos tricíclicos com benzopireno, a furocumarina. São metabolizados no fígado, com vida média na circulação de aproximadamente uma hora. A eliminação é rápida, por via urinária principalmente, o que evita maior risco de fotossensibilidade, inerente a esse grupo de drogas (STEINER et al., 2004).

Há relatos de boa melhora clínica com o uso de aplicação tópica de pseudocatalase com cálcio e curta exposição ao ultravioleta B. Há relatos também, na literatura, de tratamento tópico com Melagenina®, extrato hidroalcoólico de placenta humana (ISSA, 2003).

A fotoquimioterapia (PUVA) foi desenvolvida originalmente na década de 40, por um médico egípcio, para tratar vitiligo. Posteriormente foi usada para várias outras afecções cutâneas. A repigmentação com PUVA varia muito e atinge 100% em poucos casos. Em geral, os tipos de pele mais escura apresentam melhor repigmentação do que os tipos de pele clara (BELLET; PROSE, 2005). A fotoquimioterapia com componentes psoralênicos e subsequente exposição à radiação UVA (320-400nm) é comumente denominado PUVA terapia.

A PUVA tópica é uma tentativa para limitar a área que se torna fotossensível e evitar alguns efeitos do psoraleno sistêmico. Este método tem efeitos colaterais como eritema, vesículas e hiperpigmentação da pele normal adjacente. Ao se analisar a PUVA terapia tópica e o UVB de banda estreita no tratamento do vitiligo generalizado, demonstrou-se que os tratamentos são comparáveis, mas o UVB de banda estreita apresentou menos efeitos adversos e dose menos acumulada de UVB (BELLET; PROSE, 2005).

Segundo Bellet e Prose (2005), uma variação de UVB de banda estreita, a microfototerapia é usada para tratar tanto o vitiligo segmentar como o não segmentar. O feixe é direcionado apenas às áreas afetadas pelo vitiligo. Um estudo aberto tratou adultos e crianças com vitiligo segmentar e generalizado com esta modalidade e 70% dos pacientes apresentaram pigmentação normal em mais de 75% das áreas tratadas.

A fototerapia surgiu como uma terapêutica promissora em crianças em 1999, (STEINER et al. 2004). Pode ser utilizada associada a vários outros medicamentos sistêmicos, como os retinóides, o metotrexate, a ciclosporina, visando à obtenção de rápido controle das dermatoses com doses menores de medicamentos. O padrão de repigmentação é menor em ex-

tremidades. Lesões em mãos, QUIRODÁCTILOS, pés e PODODÁCTILOS apresentam resposta pouco satisfatória (DUARTE; BUENSE; KOBATA, 2006).

Segundo Duarte, Buense e Kobata (2006), outros autores associam radiação UVB com ácido fólico e vitamina B12 (cianocobalamina) acreditando em repigmentação mais rápida. As sessões geralmente são realizadas duas vezes por semana, entretanto protocolos mais recentes indicam apenas uma sessão por semana, pois melhora a adesão do paciente e diminui seus efeitos colaterais. A desvantagem é o prolongamento do tempo de tratamento.

O uso de plantas no tratamento do vitiligo, especialmente da medicina tradicional chinesa, têm apresentado bons resultados em muitos casos (LIN et al., 1999). Extratos obtidos do *Symphytum officinale*, conhecido popularmente como “confrei”, *Brosimum gaudichaudii*, “mamica de cadela” e *Quassia amara* L., “pau-tenente”, têm sido utilizados popularmente (MONTEIRO et al., 2002).

Segundo Leão e colaboradores (2005), o *Brosimum gaudichaudii* é uma planta da família Moraceae, muito comum nos cerrados dos Estados de Goiás, São Paulo e Mato Grosso, conhecida por “mamacadela”, “mamica de cadela”, e “algodão” e é popularmente empregada no tratamento de combate do vitiligo. Nesta planta encontram-se as furanocumarinas, principalmente psoraleno e bergapteno, que possuem capacidade fotossensibilizante, sendo responsáveis pelo efeito da repigmentação. Issa (2003) relata que da raiz é extraída uma seiva rica em psoralênicos naturais ativos, comercializada como Viticromin®, em solução ou comprimidos elaborado a partir da porção inferior do caule e das raízes.

O fato de um produto ter origem natural não significa que esteja livre de toxicidade (LEÃO et al., 2005). Truite e colaboradores (2007), ressaltam que no uso tópico de fitoterápicos é fundamental realizar avaliações de parâmetros sanguíneos e fisiológicos, bem como avaliações de possíveis reações teciduais como eritema, acantose, entre outros. Descrevem também metodologia que busca avaliar a penetração de formulações fitoterápicas no tratamento do vitiligo, a espectroscopia fotoacústica.

Segundo Ji, Shengji e Chunlin (2004), o uso medicinal das raízes de uma espécie vegetal é motivo de alerta, pois pode representar graves riscos à sobrevivência desta. A descoberta da atividade fotossensibilizante dos princípios ativos encontrados principalmente no córtex da raiz desta planta, utilizados no tratamento do vitiligo, pode acelerar o processo de extinção ou erosão genética da espécie pelo seu uso e coleta indiscriminados (MARCONDES et al., 2007).

2.5.2 Novos tratamentos

Estudos recentes confirmam a presença de melanócitos nas áreas com vitiligo mesmo em lesões de longa duração, sendo metabolicamente inativos, com diminuição do tamanho e dos prolongamentos que, sob estímulo adequado, poderiam atuar na repigmentação da pele (BARROS et al., 2007).

Segundo Arrunátegui e colaboradores (1994), melanócitos amelanóticos inativos estão presentes no folículo piloso, con-

stituindo reserva melanocítica não afetada pelo vitiligo e são importantes no processo de repigmentação.

Está bem estabelecido na literatura que procedimentos como dermoabrasão, fricção, remoção do estrato córneo da epiderme com fita adesiva, abrasão química com fluorouracil oclusivo e arrancamento de pêlos induzem a ativação e migração de melanócitos do folículo piloso no processo de regeneração epidérmica. Porém, os tratamentos abrasivos, como quimioabrasão, aplicação de laser de dióxido de carbono ou esfoliações químicas com ácido tricloroacético, apresentam diminuição ou ausência das células de Langerhans por período que varia de 15 a 90 dias após o procedimento (BARROS et al., 2007).

A maioria das técnicas existentes apresenta em comum a abrasão superficial da pele do sítio receptor através da utilização do dermoabrasor, curetagem, aplicação de nitrogênio líquido (LIM, 1999), laser de CO₂ ou a remoção de bolha formada por sucção, para posterior colocação de enxerto (HANN et al., 1995). Não existem estudos na literatura sobre o comportamento dos melanócitos epidérmicos residuais em áreas de vitiligo submetidas à dermoabrasões sequenciadas e sobre o quanto contribuiriam isoladamente na repigmentação das áreas de vitiligo submetidas às técnicas de implante (BARROS et al., 2007).

Barros e colaboradores (2007) descrevem que a curetagem sequencial em lesões cutâneas de pacientes com vitiligo tende a elevar o percentual médio do número de melanócitos em relação aos queratinócitos da camada basal da epiderme, induzindo a formação de grânulos de melanina e produz aumento da repigmentação folicular. Comprovando, assim, que os melanócitos amelanóticos inativos estão presentes no folículo piloso, constituindo reserva melanocítica no vitiligo. Procedimentos que provocam abrasão superficial da pele induzem a ativação e a migração de melanócitos do folículo piloso.

Issa (2003) descreve um modelo de transplante autólogo de melanócitos em cultura para tratamento de áreas acrómicas de vitiligo. Utilizou técnica de enxertia das células em bolha. Para a formação da bolha foram selecionadas 12 áreas acrómicas onde foram realizadas apenas aplicação de nitrogênio líquido e padronização de tempo de congelamento de 15 a 30 segundos e descongelamento variando entre 30 e 60 segundos. Esse procedimento possibilitou o aparecimento de bolha mantida com curativo oclusivo embebido em meio de cultura estéril até dessecação natural da mesma. Já as células foram extraídas de um fragmento de pele do próprio paciente, processadas e separadas em laboratório, em ambiente asséptico e favorável. Depois de separadas e processadas, as células, agrupadas num concentrado de melanócitos e queratinócitos, foram ressuspensas em meio de cultura para melanócitos MMK2 e enxertadas dentro da bolha formada, com seu conteúdo previamente aspirado, comprovando assim a viabilidade normal quanto à pigmentação das células a implantação adequada dos melanócitos cultivados na área receptora. Com estas técnicas cirúrgicas, não se alcança a cura etiológica, porém pode-se estar a caminho a partir destas investigações. Apesar da técnica ser sofisticada e restrita, surge como uma estratégia terapêutica do futuro.

Outra forma de tratamento é a despigmentação com fenol, indicada para vitiligo generalizado, quase universal, onde opções de repigmentação não são cogitadas. Zanini e Machado Filho (2005) relatam um caso de vitiligo generalizado com áreas normocrômicas residuais tratadas com sucesso com solução de fenol 88% em mulher de 62 anos com vitiligo generalizado, apresentando áreas normocrômicas residuais na região cervical anterior estáveis por mais de oito anos. Foi proposta terapia de despigmentação com solução aquosa tópica de fenol a 88%. Após duas sessões, com intervalo de 45 dias, houve eliminação total das áreas residuais de pigmentação. Aproximadamente um ano e meio após a terapia não houve sinais de repigmentação.

Os autores ressaltam que o fenol 88% pode ser considerado uma opção terapêutica no vitiligo generalizado para eliminar áreas residuais de pigmentação normal (ZANINI; MACHADO FILHO, 2005).

Segundo Azulay e Azulay (1999), independente do tratamento aos portadores de vitiligo, é necessário que o médico seja capaz de reconhecer que o doente não é somente a sua pele, mas um todo, e, como um todo, é um ser humano que adoece comprometido pelo seu psiquismo.

Muller e Ramos (2004) relatam que pacientes que receberam acompanhamento psicológico apresentaram um percentual de repigmentação de até 80%, enquanto em pacientes que obtiveram somente tratamento médico o percentual de repigmentação foi de até 20%. A psicodermatologia é uma área que vem integrando o trabalho de médicos e psicólogos na busca por um melhor entendimento das doenças de pele (MULLER et al., 2002).

2.5 MODELOS EXPERIMENTAIS

O estudo de modelos de vitiligo em animais permite a validação e a interpretação de várias respostas do organismo frente a esta patologia e de modo geral tem contribuído para dar credibilidade à teoria de que mecanismos imunes têm participação no desenvolvimento do vitiligo.

Relatos de investigações clínicas sem dados morfológicos sobre a ocorrência de vitiligo em animais domésticos de grande porte como cavalos, suínos, gado e búfalos são descritas (CERUNDOLO et al., 1999).

Boissy e Lamoreux (1988) consideram como excelentes modelos para o estudo do vitiligo: a galinha Plymouth Rock, que exibe melanócitos que se degeneram periodicamente, possivelmente devido a agentes citotóxicos; a galinha Leghorn White, que apresenta autofagocitose de melanócitos; e o suíno Duroc, que exibe regressão de tumor espontânea e despigmentação.

Misfeldt e Grimm (1994) destacam os suínos da linhagem Sinclair que desenvolvem melanomas e uma subsequente e generalizada despigmentação após regressão do tumor, e ressaltam que estes animais representam um valioso modelo animal para estudar os fatores que influenciam o desenvolvimento de melanoma e também os fatores que conduzem ao desenvolvimento de vitiligo.

Atualmente, os frangos Smith são bastante estudados,

pois expressam uma forma genética de despigmentação decorrente da perda dos melanócitos nas penas e globo ocular. Nesse modelo o vitiligo começa com um defeito inerente dos melanócitos seguido por resposta auto-imune envolvendo reações humorais e celulares que eliminam as células pigmentares normais acompanhado de aumento dos linfócitos T (ERF, 2007).

A linhagem de camundongo mutante vit/vit (C57BL/Ler-vit-vit) é também considerada como um excelente modelo para investigar reações de hipersensibilidade por contato, bem como o vitiligo (PALKOWSKI et al., 1987). Estes camundongos apresentam uma pelagem preta após o nascimento e posteriormente vão perdendo a pigmentação, inclusive nas orelhas e rabo. Antes dos seis meses de idade a maior parte da pele do animal torna-se branca. Devido ao comprometimento generalizado, quase universal, as opções de repigmentação não foram cogitadas. A destruição dos melanócitos envolve a participação das células de Langerhans encontradas na epiderme.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o vitiligo tenha sua origem desde a antiguidade, até o momento é desconhecida a sua etiopatologia. Porém, dentre as teorias propostas, os mecanismos imunes e o estresse vêm sendo mais estudados como prováveis causadores. O vitiligo é uma doença caracterizada por máculas acrómicas em qualquer parte da pele e, embora não seja letal, é uma enfermidade muito sofrida, devido às limitações sociais impostas pela doença. O grande desafio é buscar formas de estimular a produção do pigmento em áreas lesadas

O avanço da ciência através da utilização de modelos animais experimentais aliados a terapias convencionais e não convencionais trazem novas perspectivas nos tratamentos aos portadores de vitiligo. No entanto, é imprescindível considerar que independente da opção terapêutica a intervenção psicoterápica se faz necessária.

REFERÊNCIAS

- ARRUNÁTEGUI, A. et al. Melanocyte reservoir in vitiligo. *Int J Dermatol.*, v. 33, p. 484-487, 1994.
- AZULAY, R.; AZULAY, D. *Dermatologia*. 2. ed. ver. Atual. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1999.
- BARROS, J. A. et al. Vitiligo: avaliação histológica e clínica após curetagem sequencial. *An. Bras. Dermatol.*, v. 82, n. 4, p. 327-335, 2007.
- BELLET, J. S.; PROSE, N. S. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. *An. Bras. Dermatol.*, v. 80, n. 6, p. 63-66, 2005.
- BOISSY, R. E.; LAMOREUX, M. L. Animal models of an

- acquired pigmentary disorder—vitiligo. *Prog Clin Biol Res.*, v. 256, p. 207-218, 1988
- BYSTRYN, J. C. Immune mechanisms in vitiligo. *Clinics in Dermatology*, v. 5, n. 6, p. 853-861, 1997.
- CERUNDOLO, R. et al. Vitiligo in - 0 water buffaloes: histological, histochemical, and ultrastructural Investigations. *Pigment Cell Res.*, v. 6, n. 2, p. 9-28. 1999.
- CUCÉ, L. C.; FESTA NETO, C. **Manual de Dermatologia**. Rio de Janeiro, RJ: Livraria Atheneu Editora, 1990.
- DUARTE, I.; BUENSE, R.; KOBATA, C. Fototerapia. *An. Bras. Dermatol.*, v. 81, n. 1, p. 74-82, 2006.
- ERF, G. F. **Vitiligo – Lessons learned from the Smyth line chicken**. February, 2007. Disponível em: <<http://paspcr.med.umn.edu/Commentary/Erfcommentary.pdf>>. Acesso em: 2007.
- HANN, S. K. et al. Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 32, p. 943-948, 1995.
- ISSA, C. M. B. M. **Transplante de melanócitos no tratamento do vitiligo: um progresso terapêutico?** Campinas, 2003. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade Estadual de Campinas, 2003.
- JI, H.; SHENGJI, P.; CHUNLIN, L. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the Lisu people in Nujiang, Northwest Yunnan, China. *Economic Botany*, v. 48, p. 253-264, 2004.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: textos e atlas**. 11. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008.
- LEÃO, A. R. et al. Avaliação clínica toxicológica preliminar do viticromin® em pacientes com vitiligo. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 2, n. 1, p. 15-23, 2005.
- LIM, J. T. E., Repigmentation of vitiligo with autologous blister-induced epidermal grafts. *Ann Acad Med Singapore*, v. 28, p. 824-8, 1999.
- LIN, Z. et al. Stimulation of mouse melanocyte proliferation by Piper nigrum fruit extract and its main alkaloid, piperine. *Planta Medica*, v. 65, p. 600-603, 1999.
- MARCONDES, V. et al. Avaliação do efeito de diferentes substratos sobre a germinação e o crescimento de plântulas de *Brosimum gaudichaudii* Trec.(mama-cadela). *Revista Brasileira de Biociências*, v. 5, n. 2, p. 960-962, 2007.
- MATTOO, S. K. et al. Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, v. 16, p. 573-8, 2002.
- MISFELDT, M. L.; GRIMM, D. R. Sinclair miniature swine: an animal model of human melanoma. *Vet Immunol Immunopathol.*, v. 43, n. 1/3, p. 167-175, 1994
- MONTEIRO, V. F. F. et al. Prenylated coumarins, chalcone and new cinnamic acid and dihydrocinnamic acid derivatives from *Brosimum gaudichaudii*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 13, n. 2, p. 281-287, 2002.
- MULLER, M. C. et al. Os diferentes significados psicológicos da pele. *Revista de Filosofia e Ciências Humanas*, v. 18, n. 1, p. 63-73, 2002.
- MULLER, M. C.; RAMOS, D. G. Psicodermatologia: uma interface entre psicologia e dermatologia. *Psicol. Cienc. Prof.*, v. 24, n. 3, p. 76-81, 2004.
- NAIR, B. K. Vitiligo: a retrospect. *Int J Dermatol*, v. 17, p. 755-757, 1978.
- NJOO, M. D. et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.*, v. 134, p. 1532-1540, 1998.
- PALKOWSKI, M. R. et al. Langerhans' cells in hair follicles of the depigmenting C57Bl/Ler-vit.vit mouse. A model for human vitiligo. *Arch Dermatol.*, v. 23, n. 8, p. 1022-1028, 1987.
- PICARDI, A. et al. Stressful life events, social support, attachment security and alexithymia in vitiligo. A case control study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, v. 72, n. 3, p. 150-158, 2003.
- RAMOS, D. **A Psique do Corpo**. São Paulo, SP: Summus, 1995.
- ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. C.; KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional**, 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1996.
- ROCHA, L. M.; MOREIRA, L. M. A. Diagnóstico laboratorial do albinismo oculocutâneo. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v. 43, n. 1, p. 25-30, 2007.
- ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia: texto e atlas**. Em correlação com a biologia celular e molecular. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008.
- SAMPAIO, S.; RIVITTI, E. **Dermatologia**. São Paulo, SP: Ed. Artes Médicas, 1998.
- STEINER, D. et al. Vitiligo. *An. Brasil.Dermatol.*, v. 79, n. 3, p. 335-351, 2004.

SUTTON, R. L. On definition of vitiligo. **Arch Dermatol**, v. 91, n. 3, p. 288, 1965.

TRUIITE, C. V. R. et al. Percutaneous penetration, melanin activation and toxicity evaluation of a phytotherapeutic formulation for vitiligo therapeutic. **Photochemistry and Photobiology**, v. 83, n. 6, p. 1529-1536, 2007.

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

Recebido em: 23/01/2009

Aceito em: 23/03/2009