

CLINICAL AND THERAPEUTICAL APPROACH OF VITILIGO

ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA DO VITILIGO

Liana Elias Fernandes
Cora Salles Maruri Corrêa
Maria Helena Strzykalski
Alice Cardoso Pellizzari
Luis Carlos Elejalde Campos

UNITERMOS

DERMATOPATIAS; DISCROMIAS; VITILIGO; VITILIGO/TRATAMENTO.

KEYWORDS

SKIN DISEASES; PIGMENTARY DISORDERS; VITILIGO; VITILIGO/THERAPY.

SUMÁRIO

O vitiligo é uma leucodermia idiopática adquirida que resulta da perda de melanócitos na epiderme. A sua patogênese ainda não foi esclarecida, mas a teoria autoimune é a mais aceita, sendo a base de muitas modalidades de tratamento. Diante do grande impacto que esta doença provoca na qualidade de vida do paciente, é de extrema importância o conhecimento adequado do seu manejo clínico e das opções terapêuticas disponíveis.

SUMMARY

Vitiligo is an acquired idiopathic leukoderma resulting from epidermal melanocytes loss. Its pathogenesis is not clear, but the autoimmune theory is the most accepted one, substantiating the basis of many treatment modalities. Given the great impact in life quality caused by this disorder, the knowledge of its appropriate clinical management and therapeutic options is of great relevance.

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença crônica adquirida, que afeta cerca de 1-2% da população mundial, independente de etnia ou gênero, sendo caracterizada por

máculas e manchas acrômicas resultantes de uma perda progressiva de melanócitos funcionais^{3,8}.

As lesões características do vitiligo são máculas branco leitosas, não descamativas, com margens bem definidas e convexas, contornadas por pele normal^{3,4}. Elas tendem a aumentar de maneira centrífuga com o passar do tempo³.

Duas formas da doença são bem reconhecidas: segmentar e não segmentar⁴. O vitiligo segmentar é menos comum e, geralmente, tem uma distribuição unilateral, acometendo um segmento da superfície corporal, ou acompanhando dermatômos^{1,3,4}. O vitiligo não segmentar normalmente é bilateral e simétrico, podendo se apresentar na forma localizada (focal e mucoso), generalizada (vulgar, acrofacial e misto) ou universal, quando a despigmentação é quase completa^{3,4}.

A evolução do vitiligo é imprevisível, não havendo nenhum critério clínico ou laboratorial que permita definir o prognóstico⁶.

ETIOLOGIA

A doença ocorre pela destruição de melanócitos, no entanto, a patogênese específica ainda é desconhecida⁸. Acredita-se que haja uma combinação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais¹¹. Várias teorias foram propostas para explicar esse fenômeno, dentre as quais se situam as hipóteses autoimune, neurogênica e da autodestruição, sendo estas as mais reconhecidas¹².

A etiologia autoimune é a mais aceita e tem fortes indícios a seu favor^{4,10}. A hipótese proposta é de que a destruição dos melanócitos seja mediada por mecanismos de autoimunidade. Evidências recentes apontam para participação de linfócitos T citotóxicos específicos para antígenos melanocíticos no vitiligo, sustentando a tese do papel desempenhado pela imunidade celular na etiopatologia¹⁰. Alterações na imunidade humoral também tem sido relatadas⁹. Outro ponto a favor dessa hipótese é o fato de haver alguma frequência de associação do vitiligo com outras doenças autoimunes¹⁰.

Fatores genéticos associados ao mecanismo autoimune também parecem desempenhar algum papel, sendo que 20 a 30% dos pacientes têm história familiar da doença^{3,9}.

Dentre as demais hipóteses, a teoria neurogênica sustenta que mediadores neuroquímicos são tóxicos para os melanócitos, além de inibirem a melanogênese. O principal argumento a favor é a localização metamérica, ou segmentar, observada em uma das formas de vitiligo⁷.

Por sua vez, a teoria da autodestruição defende que os melanócitos são destruídos por substâncias intrínsecas, que são desenvolvidas durante a formação da melanina (quinonas, fenóis e outras)⁷.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico, realizado através da visualização direta das lesões típicas. O exame pela luz de Wood é importante, pois realça as lesões, tornando possível evidenciá-las mesmo nos pacientes de pele mais clara e realizar uma avaliação mais minuciosa quanto à sua extensão, além da possibilidade de excluir afecções hipocrômicas^{3,6}.

Os achados histopatológicos no vitiligo normalmente se resumem à ausência de melanócitos nas áreas despigmentadas⁶. Outros achados histológicos mencionados na literatura incluem a presença de infiltrados predominantes de linfócitos T CD8⁺ na pele perilesional em casos de lesões ativas em franca progressão ou no vitiligo inflamatório (com bordas eritematosas)^{4,9}. Todavia, diante da inespecificidade de tais achados, o diagnóstico no vitiligo é preponderantemente realizado através do exame clínico, como previamente mencionado.

O diagnóstico diferencial inclui pitíriase alba, hipopigmentação pós-inflamatória, acromias de contato por derivados da hidroquinona, piebaldismo, morféia, hanseníase, esclerose tuberosa, líquen esclero-atrófico, *nevus* acrômico, além do leucoderma associado ao melanoma^{3,6,10}.

MANEJO CLÍNICO

Em primeiro lugar, é importante orientar o paciente quanto à natureza da doença, explicando que não há cura para a mesma, havendo, no entanto, uma gama de tratamentos disponíveis. A maioria desses tratamentos tem um curso longo, sendo necessário que o paciente esteja ciente de como o tratamento ocorrerá e quais são as expectativas quanto ao mesmo.

Exclusão de doenças associadas

Devido à frequente associação com doença autoimune da tireóide, em especial com a tireoidite de Hashimoto, é pertinente um *screening* laboratorial, incluindo anti-TPO, anticorpos antitireoglobulina e TSH^{1,4}. Se houver história pessoal ou familiar indicativa de outras doenças autoimunes, um *screening* mais amplo do paciente é recomendado¹.

Suporte psicológico

Também devemos abordar os efeitos psicológicos no paciente, uma vez que se trata de uma doença fisicamente desfigurante, trazendo muito estigma social e baixa autoestima¹. O impacto na qualidade de vida muitas vezes é severo, trazendo dificuldades psicológicas tais como vergonha, ansiedade, depressão e isolamento social⁴. Em alguns casos selecionados, o encaminhamento a um serviço especializado no atendimento psiquiátrico ou

psicológico pode ser necessário. No entanto, na maior parte das vezes, dar atenção às queixas do paciente e assegurar-lhe de que há possibilidade de obter melhora com o tratamento é suficiente⁵. Também faz parte do manejo ajudar o paciente a disfarçar as lesões visíveis por meio de vestimentas ou maquiagem⁵.

Fotoproteção

O uso de fotoprotetores é imprescindível e deve ser sempre orientado, com vistas a prevenir queimaduras solares das lesões despigmentadas. Além disso, a fotoproteção evita um maior contraste entre as margens e a lesão, o que ocorre com o aumento da pigmentação na porção de pele saudável exposta à radiação solar⁶. No entanto, a seguir veremos que algumas modalidades de exposição solar ou ultravioleta podem ser terapêuticas.

Prevenção do fenômeno de Koebner

Os pacientes devem ser alertados quanto ao fenômeno de Koebner, definido como o surgimento de lesões na proximidade de local de dano, também denominado resposta isomórfica. No vitiligo esse fenômeno consiste no surgimento de novas lesões despigmentadas em áreas sujeitas a trauma, pressão ou fricção repetidos^{4,10}. Essa medida tem objetivo preventivo, porém nem todos os indivíduos são predispostos.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Os objetivos do tratamento são a estabilização da doença e a repigmentação. A escolha da terapia se baseia no tipo de vitiligo, extensão, localização, atividade da doença, faixa etária e efeitos obtidos com tratamentos prévios^{1,3,4}.

Como regra geral, medicamentos tópicos são indicados quando o vitiligo é pouco extenso, atingindo menos de 10-20% da superfície corporal, enquanto o tratamento sistêmico é preferível quando a extensão da doença excede esses limites. A repigmentação geralmente é lenta. O seguimento dos pacientes deve ocorrer a cada 2-3 meses⁵.

As áreas anatômicas que apresentam melhores resultados de resposta ao tratamento são a face e o pescoço. Respondem de modo intermediário as extremidades proximais e tronco. As áreas cuja repigmentação é mais difícil são as extremidades distais, lábios e mamilos^{3,5}. Além disso, os tratamentos são mais eficientes nas lesões recentes, o que enfatiza a importância da intervenção precoce⁴.

Padrões de repigmentação

A repigmentação se manifesta nos padrões perifolicular, marginal ou difuso, dependendo de onde são recrutados os melanócitos responsivos ao tratamento⁵.

O padrão perifolicular evidencia um mecanismo de migração de melanócitos para a camada basal da epiderme a partir de folículos pilosos. Presume-se que células tronco progenitoras dos melanócitos sejam mantidas em um nicho, localizado na porção inferior do bulbo piloso, onde permanecem relativamente protegidas de agressões do sistema imunológico. Esse tipo de migração celular é chamado de vertical. Tal padrão predomina em áreas anatômicas mais densas em folículos pilosos, sendo este um fator de bom prognóstico².

Nas margens das lesões vitiliginosas, os melanócitos são proeminentes e frequentemente apresentam longas extremidades dendríticas preenchidas com melanina. Tais melanócitos tem a capacidade de migrar até uma distância de 2-3 mm, substituindo os melanócitos ausentes. Tal mecanismo corresponde ao padrão marginal de repigmentação e ocorre através de uma migração horizontal de melanócitos. Essa forma de repigmentação é menos efetiva^{2,5}, sendo predominante em lesões de pequena extensão e menos densas em folículos pilosos.²

Quanto ao padrão difuso de repigmentação, não se sabe ao certo ainda qual a proveniência dos melanócitos. Alguns autores sustentam uma tese de reativação de melanócitos quiescentes no interior das lesões, outros sugerem algum nicho adicional de células tronco como fonte².

Terapias Disponíveis

Corticóides sistêmicos

Além da ação sobre a cascata da inflamação, os glicocorticoides sistêmicos provocam uma suposta redução na citotoxicidade mediada por anticorpos contra os melanócitos⁵.

A única indicação é o vitiligo de rápida progressão. Regimes diários com baixas doses de prednisolona (0,3 mg/kg), ou em pulsos de betametasona (5 mg) ou dexametasona (10 mg) por 2 vezes na semana são descritos na literatura como efetivos para controlar a progressão rápida da doença. No entanto, o uso deve ser criterioso devido ao risco potencial de importantes efeitos colaterais⁵.

Corticóides tópicos

Corticóides tópicos são considerados primeira linha de tratamento para formas limitadas de vitiligo, sendo indicados na forma de terapia contínua ou descontínua^{1,8}.

Para pacientes adultos, os corticoides de classe III ou IV são indicados. Para crianças, são recomendados corticoides de menor potência (classe V)⁹.

Os efeitos colaterais mais comuns incluem atrofia cutânea, teleangectasias, hipertricose, erupções acneiformes e estrias⁴.

Inibidores da calcineurina

O tacrolimus e o pimecrolimus, em uso tópico, atuam como imunomoduladores, inibindo a ativação dos linfócitos T, com diminuição da produção de TNF- α e outras citocinas pró inflamatórias^{1,5}.

São considerados tão efetivos quanto os corticoides tópicos, apresentando como vantagens o menor risco de absorção sistêmica e o fato de não causarem atrofia cutânea⁵.

Os efeitos colaterais mais comuns são sensação de queimação, prurido ou eritema no local da aplicação¹. No entanto, apesar de não haver uma relação causal estabelecida, O FDA vem correntemente alertando sobre um possível risco de câncer de pele e linfoma relacionado a esses medicamentos^{5,9}. Os pacientes em vigência de tratamento devem ser informados de que não devem abusar da exposição solar natural ou artificial⁵.

Vitamina D tópica e seus análogos

O seu mecanismo de ação fundamenta-se em um defeito na homeostase do cálcio que ocorre na pele despigmentada, interferindo na resposta imune em relação à ativação dos linfócitos T⁵. Também teria efeito em promover a maturação e diferenciação dos melanócitos^{5,9}. O benefício do seu uso em monoterapia ainda é controverso, embora vários estudos tenham proposto o seu uso combinado com fototerapia ou corticóides tópicos, com alguns resultados demonstrando o seu benefício^{5,9}.

Pseudocatalase tópica

O seu uso é alicerçado na hipótese de que o acúmulo de peróxido de hidrogênio leva à inativação da catalase na pele dos pacientes com vitiligo, comportando toxicidade para os melanócitos^{3,5}. A sua utilização foi testada em alguns estudos, sendo associada a exposição solar ou NB-UVB com resultados controversos, o que torna necessários ulteriores estudos para confirmar a sua validade^{3,5}.

Fotoquimioterapia

A radiação ultravioleta (UVA e UVB) tem efeito imunossupressor sobre a pele, induzindo a atividade das células T reguladoras, com consequente inibição da destruição dos melanócitos. Também induz fatores de crescimento associados a um aumento na população de melanócitos e estímulo à sua migração⁵.

1. PUVA: Envolve o uso de psoralenos combinados com luz UVA. A medicação pode ser administrada por via oral (PUVA oral) ou na modalidade tópica (PUVA tópica), com subsequente exposição à luz UVA ou luz solar natural (PUVASOL)³. Não estão recomendados para crianças abaixo de 12 anos, devido ao risco de toxicidade à retina¹. A repigmentação parcial é observada em 70-80% dos pacientes, porém a repigmentação total só é atingida por 20% dos mesmos¹.

1.1 PUVA – terapia oral: o psoraleno mais comumente usado na atualidade é o 8-methoxypsoraleno (0,2 – 0,4 mg/kg) por 2 a 3 vezes por semana. Após 60-90 minutos da administração, o paciente é submetido a radiação UVA. O uso de óculos com filtro UVA, além de fotoproteção são necessários após as sessões. O efeito colateral mais comum é queimadura severa, também sendo relatados náuseas e vômitos^{3,5}.

1.2 PUVA - terapia tópica: aplicação tópica de 8-methoxypsoraleno (0,01%) com subsequente exposição UVA após 30 minutos⁵. Apresenta maior risco de fototoxicidade³.

2. KUVA: Tratamento semelhante ao método PUVA, com o uso sistêmico da quelina como fotossensibilizante, no lugar dos psoralenos. Apresenta a vantagem de não oferecer fototoxicidade, além de ser menos mutagênica. No entanto, esse tratamento tem sido abandonado devido a significativa toxicidade hepática¹.

Fototerapia

1. NB-UVB: A monoterapia com radiação UVB de banda estreita dispensa o uso de psoralenos, não apresentando efeitos adversos oculares ou gastrointestinais⁵. É atualmente considerada a primeira escolha de tratamento para o vitiligo ativo e/ou generalizado^{1,8}. Consiste em um tratamento com frequência de exposição de 2 a 3 vezes por semana³. Pode ser aplicado em crianças, gestantes e pacientes com disfunção renal ou hepática³. Vários estudos apontam para melhores resultados em relação ao método PUVA, com importantes taxas de repigmentação^{5,8}.

2. Microfototerapia com UVB: Um feixe direcionado de radiação UVB é aplicado a áreas de vitiligo. Tem a vantagem de atingir somente a porção de

pele afetada pela doença³. É uma alternativa aos métodos NB-UVB e PUVA para o tratamento do vitiligo localizado⁵.

Lasers e dispositivos de luz

1. Laser excimer: É aplicado seletivamente sobre as lesões despigmentadas¹. Esse método induz repigmentação mais rapidamente do que qualquer outro até então estudado, de modo que menos sessões são necessárias, em comparação ao NB-UVB^{1,5}. Pacientes submetidos a esse tratamento costumam obter excelentes resultados em questão de poucos meses⁸. É eficaz para tratar o vitiligo localizado, não sendo aplicável a lesões extensas por ser um método mais direcionado^{5,9}.

2. Helium-neon laser: Emite um comprimento de onda no espectro da luz vermelha visível³. Estudos in vitro sugerem aumento na proliferação dos melanócitos através do incremento de fatores de crescimento^{3,5}. Em um estudo com 30 pacientes, 60% deles obtiveram >50% de repigmentação⁵.

Camuflagem

Consiste em técnicas cosméticas temporárias ou definitivas para encobrir a pele afetada. Incluem-se nesse arsenal maquiagens especiais, cremes pigmentados, sprays fixadores, autobronzeadores em diversas apresentações etc^{2,5}. Como técnica definitiva, é oferecida a micropigmentação ou tatuagem. No entanto, muitas vezes a coloração obtida não é exatamente compatível com a da pele do paciente, além de que pode desbotar com o tempo². Também apresenta o risco de reações alérgicas e fenômeno de Koebner. Por esses motivos, as técnicas temporárias são mais indicadas².

Cirurgia

As técnicas de transplante autólogo de pele saudável são opções para pacientes com doença estável que não respondem às demais terapias de repigmentação^{4,6}. O tratamento cirúrgico é recomendado para pacientes com vitiligo unilateral (segmentar ou focal) e vitiligo não segmentar estável. O primeiro tipo obtém melhores resultados¹. É contraindicado para pacientes com tendência à formação de cicatriz queloidiana, à hiperpigmentação ao mínimo trauma, presença de fenômeno de Koebner, além dos casos de doença em progressão^{3,5}. Entre as técnicas disponíveis, incluem-se as de microenxerto obtido por punch ou por bolha de sucção, além da papa de melanócitos e do transplante de células epidérmicas obtidas em cultura⁴.

Terapias combinadas

De modo geral, a combinação de mais de uma modalidade terapêutica tende a apresentar melhores resultados em relação às monoterapias por proporcionar interação com diferentes aspectos patogênicos da doença, diminuindo o tempo de tratamento e os efeitos colaterais¹. Vários tratamentos combinados vem sendo estudados, conjugando fototerapias, medicamentos orais, tópicos ou técnicas cirúrgicas uns com os outros¹.

Despigmentação

A despigmentação da pele saudável é uma alternativa radical, que pode ser uma opção para pacientes com vitiligo muito extenso e refratário às terapias de repigmentação^{1,8}. Pode ser obtida por método químico, através da aplicação tópica de monobenzil éter de hidroquinona a 20%, ou métodos físicos, tais como Q-switched laser e crioterapia². O efeito colateral mais comum é a dermatite de contato, sendo que a mesma responde a corticoterapia tópica⁹. O paciente deve ser informado de que a despigmentação é irreversível e de que necessitará usar fotoproteção para sempre^{2,6}.

CONCLUSÃO

Até o presente momento, não há cura para o vitiligo. Embora não exista um tratamento perfeito, universalmente aplicável, há boas alternativas terapêuticas que devem ser escolhidas de acordo com o perfil de cada paciente, obtendo-se frequentemente bons resultados^{3,4}. A combinação de mais de uma modalidade de tratamento é uma boa estratégia para potencializar os efeitos benéficos de cada método¹. A incerteza quanto à patogênese do vitiligo ainda é um desafio a ser superado, pois o aperfeiçoamento terapêutico depende de um melhor entendimento quanto aos mecanismos envolvidos na origem dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V. et al. Guidelines for the Management of Vitiligo: The European Dermatology Forum Consensus. *Br J Dermatol*. 2013; 168(1):5-19.
2. Anbar TS, Hegazy RA, Picardo M, Taieb A. Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient. *Exp Dermatol*. 2014 Apr; 23(4):219-23.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
4. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015; pii: S0140-6736(14)60763-7.
5. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009; 22:42-65.
6. Rivitti E. *Manual de dermatologia clinica de Sampaio e Rivitti*. São Paulo: Artes Médicas; 2014.
7. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

8. Zhang Y, Mooneyan-Ramchurn JS, Zuo N, Feng Y, Xiao S. Vitiligo nonsurgical treatment: a review of latest treatment researches . *Dermatol Ther*. 2014 Sep-Oct; 27(5):298-303.
9. Godstein BG, Goldstein AO. Vitiligo. [Database on internet]. 2015 [updated 2015; cited 2015 March 6]. In: Uptodate. Available: <http://www.uptodate.com/contents/vitiligo>.
10. Bellet JS, Prose NS. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. *An Bras Dermatol*. 2005; 80:631-6.
11. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH. An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin Therapy Lett*. 2008; 13(2):1-6.
12. Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy: evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007 Jun;5(6):467-75.