



NOVAS DESCOBERTAS A CERCA DOS ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DO VITILIGO E SUA RELAÇÃO COM O BIOPISICOSSOCIAL DE MULHERES ACOMETIDAS

BRUNNA ROMANELLI AMORIM DE SOUZA; JADE PAPIN FERREIRA; JEAN CARLOS FERNANDO BESSON.

RESUMO

O vitiligo é uma doença crônica caracterizada por uma despigmentação irregular da pele, devido a destruição progressiva dos melanócitos. Inicia-se normalmente em indivíduos mais jovens entre 10 a 30 anos. É considerado uma patologia multifatorial, visto que sofre influências genéticas, imunológicas e ambientais. Apesar da genética é irrefutável a contribuição de mais de 50 loci genéticos no desenvolvimento e progressão da doença. Já a imunologia, apesar de ainda questionada, tem ganhado grande notoriedade uma vez que em 2011, o vitiligo foi oficialmente classificado pelo consenso internacional como uma doença autoimune. Essa autoimunidade, está diretamente relacionada à relevância das células TCD8+ citotóxicas, que atuam, principalmente, na destruição dos melanócitos. Aliado a ela, há citocinas como interferon- γ , considerado o epicentro da autoimunidade na doença, e o fator de necrose tumoral que auxiliam nesse processo. Além disso, os fatores biopsicossociais também estão diretamente envolvidos, influenciando a qualidade de vida dos portadores com vitiligo. Dessa forma, o presente projeto, tem como objetivo identificar na literatura o que há de mais atualizado sobre a imunologia do vitiligo, além de relacionar com fatores biopsicossociais associados à doença. Trata-se de uma Revisão Narrativa da Literatura, a qual foi pautada em artigos retirados da PUBMED, LILACS e Google Acadêmico, limitados aos anos de 2018 a 2022, por meio da utilização de descritores DeCs/Mesh em língua inglesa, além da utilização de operadores booleanos. Almejou-se, pois, com esse trabalho defender a influência determinante da imunologia no curso da doença e analisar o impacto de fatores sociais e psicológicos na vida do paciente portador do vitiligo.

Palavras-chave: Autoimune; despigmentação; doença crônica; melanócitos; qualidade de vida

1 INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma dermatose crônica multifatorial que devido a frequente perda de melanócitos causa o aparecimento de manchas brancas em diversas zonas do corpo. Pode se manifestar clinicamente de duas formas: segmentar (SV) e não segmentar (NSV). A SV apresenta-se, normalmente, em uma área do corpo de forma linear ou em blocos ao redor da linha média. Já a NSV inclui outras formas do vitiligo como focal, mucoso, acrofacial, generalizado, universal, misto e outras variantes raras da doença, que tem como características principais a presença de máculas ou manchas em uma área sem distribuição segmentar (ABDEL-MALEK, et al, 2020).

O início da despigmentação ocorre, geralmente, em indivíduos mais jovens entre 10 a 30 anos com prevalência mundial estimada de 0,5% a 2% de pessoas afetadas. Homens e

mulheres, bem como grupos étnicos e raças são igualmente acometidos, apesar de algumas literaturas relatarem que mulheres e meninas procuram por tratamento com maior frequência (RODRIGUES, et al, 2017). Ademais, a prevalência da forma segmentar varia em torno de 5% a 30%, sendo que 5% a 16% são dos casos gerais de vitiligo, com incidência de 41% antes dos 10 anos e 87% antes dos 30 anos (BERGQVIST e EZZEDINE, 2020).

A imunologia do vitiligo, tem se mostrado cada vez mais presente em estudos de revisão. Em 2011, o consenso internacional revisou a classificação, considerando o vitiligo como uma doença autoimune (BERGQVIST e EZZEDINE, 2020). Dessa forma, a presente revisão visa defender e afirmar a influência das bases imunológicas na autoimunidade do vitiligo. Uma vez que postula-se que as células TCD8+ citotóxicas são as principais responsáveis pela destruição dos melanócitos. Estas estão localizadas, preferencialmente, na derme e epiderme. Nesse processo, várias citocinas são produzidas por estas células, incluindo o interferon- γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF) (RODRIGUES, et al, 2017).

Com base nisso, investiga-se que o IFN- γ seja o centro da autoimunidade do vitiligo, pois promove o recrutamento das células TCD8+ auto reativas na pele, hipotetizando, portanto, que há uma regulação predominante de IFN- γ que inclui receptores de quimiocina e seus ligantes: CXCL9, CXCL10 e CXCL11, de acordo com estudos realizados em modelo de camundongo que confirmaram a necessidade dos ligantes na patogênese. Observou-se, ainda, que a neutralização do CXCL10 levaria a uma repigmentação, sugerindo um papel importante deste ligante para a manutenção da doença (RODRIGUES, et al, 2017).

Acredita-se que o vitiligo é uma doença multifatorial e dentre os fatores, a genética é um dos determinantes, o qual é desencadeado por oito famílias de genes, que possuem alta incidência na doença, uma vez que estudos de associação genômica ampla identificaram cerca de 50 loci genéticos que parecem contribuir com o risco para o desenvolvimento do vitiligo (FRISOLI, ESSIEN e HARRIS, 2020). Dentre esses, o polimorfismo HLA-A é o que confere um maior risco. Já o HLA-DRB1/DQA1, CPVL, relacionam-se ao segundo e terceiro fatores de risco mais significativos. Além disso, os alelos de risco estão envolvidos com a regulação imune. Por fim, estatísticas mostram que cerca de 80% dos riscos do vitiligo são atribuídos a fatores genéticos e o restante relaciona-se a fatores ambientais (BERGQVIST e EZZEDINE, 2020).

Além das condições imunes e genéticas associadas ao vitiligo, existem também fatores ambientais, dentre eles sociais e culturais, que podem ser considerados. O vitiligo tem um impacto psicológico que pode influenciar diretamente na qualidade de vida dos portadores, em especial o gênero feminino. As mulheres são mais afetadas quando comparadas aos homens, uma vez que a sociedade impõe um padrão de beleza e estética maior sobre elas. Nesse sentido, por o vitiligo ser uma doença em que as manchas ficam expostas e nem sempre há possibilidade de escondê-las, a autoestima e ou autovalor da mulher tornam-se comprometidos (SIMONS, ZEVY e JAFFERANY, 2020).

A baixa autoestima associada a diminuição da autoimagem por conta dos padrões de beleza acarreta no sentimento de estigmatização e no constrangimento pela aparência física, levando a danos psicológicos, o que pode provocar um isolamento social e assim desencadear uma futura depressão, sendo essa a morbidade psiquiátrica mais comum entre os pacientes com vitiligo. Segundo Simons et al (2020), há uma relação direta entre a duração e o quadro depressivo, uma vez que portadores com um maior tempo da doença apresentam um quadro mais extenso de depressão. Além disso, a relação entre manchas visíveis e não visíveis, também parecem se relacionar com a depressão, pois, portadores com manchas visíveis, apresentam sintomas mais expressivos em comparação com aqueles que possuem manchas que podem ser cobertas, por roupas, acessórios, adornos ou maquiagem no caso das mulheres (LAI, et al, 2017).

2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é uma revisão bibliográfica narrativa, onde foram utilizados, os seguintes descritores DeCs/Mesh em língua inglesa: *Vitiligo*, *Immunology*, *Biopsychosocial*. Além disso, foram usados operadores Booleanos, a fim de facilitar e estratificar a busca. A avaliação dos artigos limitou-se aos anos de 2018 a 2022. Foram excluídas referências que não apresentaram conteúdos que contribuíram para a realização dos objetivos deste estudo. A pesquisa a ser realizada compreende uma revisão bibliográfica descritiva e qualitativa com natureza exploratória, que tem por objetivo de compilar e organizar as informações e resultados de outros trabalhos científicos, visando responder à questão: Quais são as bases imunopatológicas vinculadas ao estabelecimento do vitiligo, uma doença autoimune de grande relevância psicossocial.

A metodologia da revisão foi estruturada em etapas, sendo descritas a seguir. A primeira etapa consiste na escolha do tema da pesquisa, na proposição de hipóteses, no intuito de propor uma questão norteadora para o trabalho e selecionados os descritores DeCs/Mesh em língua inglesa: *Vitiligo*, *Immunology*, *Biopsychosocial*. Na segunda etapa, após estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados artigos científicos publicados nas bases de bases de dados eletrônicas LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde), com período de publicação de 2012 a 2021, sendo excluídos artigos aqueles publicados antes de 2012.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Referência do artigo	Delineamento e métodos	Conclusão e resultados
(RODRIGUES, et al, 2017)	A revisão descreve as apresentações do vitiligo, tanto típicas quanto atípicas, e como elas refletem na atividade da doença, no tratamento e no prognóstico, além dos fatores de risco, da patogênese e associação com outras doenças.	Conclui-se que o vitiligo, uma doença que afeta a pele, tem grande relevância na qualidade de vida dos portadores, não sendo algo que afeta apenas na aparência. Além disso, há outras doenças, também, autoimunes, que podem ser associadas com o vitiligo e isso ajuda na investigação da doença. Ademais, conhecer os fatores de risco e a forma como a doença funciona ajudam a encontrar melhores formas de tratamento para os pacientes e formas de prevenção.
(LAI, et al, 2017)	Revisão sistemática e meta-análise. Foi realizado uma síntese sistemática e quantitativa de estudos avaliativos sobre a relação entre o vitiligo e a depressão.	Foi demonstrado que os portadores de vitiligo apresentam riscos maiores de terem depressão clínica ou os sintomas que esta apresenta, quando comparados com pacientes que não possuem a doença. Além disso, o estudo apresenta que cerca de um terço dos pacientes com vitiligo têm sintomas de depressão ou outros problemas que comprometam sua saúde geral e aproximadamente um quarto possui depressão clínica.
(ABDEL – MALEK, et al, 2020)	Revisão de literatura que descreve o vitiligo segmentar e não segmentar, bem como a relação dos marcadores clínicos com o prognóstico da doença, além de relacionar a autoimunidade com fatores estressores.	A revisão em questão traz informações a cerca das características clínicas do vitiligo como sua classificação em segmentar e não segmentar. Além disso, afirma que a geração de ROS, somada a síntese proteica aumenta o risco de desdobraimento o que compromete os melanócitos em uma pessoa portadora da doença. Por fim, conclui que o objetivo do tratamento é estabilizar a progressão da despigmentação e garantir a persistência da repigmentação
(BERGQVIST	Revisão de literatura acerca da patogênese do vitiligo e como sua descoberta implica no tratamento da doença.	A revisão em questão conclui que a patogênese do vitiligo é muito complexa e apesar disso algumas vias terapêuticas parecem ser bem promissoras.
(FRISOLI, et al, 2020)	Revisão de literatura que descreve a patogênese do vitiligo, com enfoque direcionado o recrutamento das células T,	A revisão conclui que apesar do vitiligo ser uma doença conhecida há anos, novas descobertas sobre a patogênese da doença, tem

	eixo IFN- γ -quimiocina e tratamento clínico com inibidor de JAK. Além de explicar a cerca da regeneração de melanócitos para melhora da repigmentação.	acarretado em tratamentos mais direcionados, eficazes e seguros. Além disso ressalta que o eixo de sinalização IFN- γ - quimiocina é o responsável pelo recrutamento de células T na progressão e manutenção do vitiligo e conclui afirmando resultados promissores em ensaio clínicos realizados com inibidores da JAK.
--	--	---

4 CONCLUSÃO

Ao observar a lacuna existente na imunologia do vitiligo, bem como na sua influência sob a autoimunidade da doença, averiguou-se a necessidade da elaboração de um projeto de pesquisa visando investigar a base imunológica e aprofundar a relação da autoimunidade com a presença de autoanticorpos que irão atuar na destruição dos melanócitos.

Ademais, há a motivação das presentes autoras como mulheres que vivem em uma sociedade estereotipada, estudar o impacto do vitiligo sob a mulher. E, além disso, analisar se a doença tem um impacto determinante na autoestima e autoimagem, o que pode corroborar a quadros de depressão e isolamento social.

O presente projeto, portanto, teve como foco disseminar conhecimentos acerca da imunologia do vitiligo, sobretudo o papel fundamental do IFN- γ como centro da imunidade e responsável por promover o recrutamento das células TCD8⁺ e em como os fatores genéticos, psicológicos e, principalmente, sociais podem impactar a vida e o bem-estar da mulher.

REFERÊNCIAS

ABDEL-MALEK, Zalfa A.; JORDAN, Christian; HO, Tina; UPADHYAY, Parth Rajendrakumar; FLEISCHER, Alan; HAMZAVI, Iltefat. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell & Melanoma Research*, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 778-787, 12 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12878>.

BERGQVIST, Christina; EZZEDINE, Khaled. Vitiligo: a focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *The Journal Of Dermatology*, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 252-270, 6 jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15743>.

FRISOLI, Michael L.; ESSIEN, Kingsley; HARRIS, John E.. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annual Review Of Immunology*. Worcester, Massachusetts, v. 38, n. 1, p. 621-648. abr. 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100919-023531>
LAI, Y.C. et al. Vitiligo and depression: a systematic review and meta :analysis of observational studies. *British Journal Of Dermatology*, [S.L.], v. 177, n. 3, p. 708-718, 23 jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15199>.

RODRIGUES, Michelle et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*. [S.L.], v. 77, n. 1, p. 1- 13. jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>