



VITILIGO: UMA ANÁLISE MULTIDISCIPLINAR SOBRE AS CAUSAS E O TRATAMENTO DESSA DOENÇA AUTOIMUNE.

Maurílio de Aguiar Cordeiro¹, Manuela Zandonadi Caliman¹, Roberta Bissoli Saleme¹, Rodrigo Lagares da Silva Basso¹, Julia Cazelli Passos Ricardo¹, Camila Melo de Freitas², Beatriz Barreira Nunes Rodrigues Kawaguti³, Stefan Cezar Rocha⁴, Yasmim Fernandes Mota da Rocha⁵, Rodrigo Daniel Zanoni⁶.

Artigo de revisão

RESUMO

O vitiligo é uma doença de causa desconhecida adquirida, na qual ocorre a destruição seletiva das células produtoras de melanina (melanócitos) e é caracterizado por manchas despigmentadas que podem variar de número, tamanho, formas e local. O vitiligo é uma doença multifatorial que possui hipóteses genéticas, autoimunes e ambientais quanto a sua etiopatogenia, sendo a hipótese autoimune a mais aceita (Furtado, Oliveira & Muller, 2017). O local de início das lesões despigmentadas e a sua distribuição costuma-se atingir com mais frequência a região da cabeça, membros e tronco, respectivamente e os menos afetados são as membranas mucosas. A média de idade de início da doença é em torno da segunda até a terceira década de vida (Nunes & Esser, 2011). O vitiligo se divide em dois grupos, que são eles o não segmentar e o segmentar. O tipo não segmentar compreende as formas focal, mucosal, acrofacial, comum e universal. Já o grupo segmentar tem apenas o tipo clínico segmentar, que afeta geralmente apenas um hemitórax e tem uma resposta mais lenta ao tratamento não cirúrgico do que o tipo não segmentar. Sobre o diagnóstico da doença, cabe ressaltar que o histórico do paciente e exames físicos constituem a base da investigação. Um método que auxilia no diagnóstico é a biópsia cutânea que revela a ausência de melanócitos nas zonas afetadas, outro exame fundamental é o exame feito com lâmpada de Wood nos pacientes com pele branca, para a melhor detecção das áreas acometidas (LOPES, 2006). O tratamento do vitiligo é fazer com que a doença não progrida, além de estimular a pigmentação. Os corticoides tópicos em monoterapia constituem a primeira linha no tratamento do vitiligo instável localizado, sendo as lesões recentes e as lesões da face as que apresentam melhor resposta. Além disso, os inibidores de calcineurina mostraram-se eficazes e seguros no tratamento do vitiligo tanto em crianças quanto em adultos, além da fototerapia e do Excimer laser que apresentaram bons resultados no tratamento do vitiligo.

Palavras-chave: Vitiligo, melanócitos, lesões despigmentadas.



VITILIGO: A MULTIDISCIPLINARY ANALYSIS OF THE CAUSES AND TREATMENT OF THIS AUTOIMMUNE DISEASE.

ABSTRACT

Vitiligo is an acquired disease of unknown cause, in which there is selective destruction of melanin-producing cells (melanocytes) and is characterized by depigmented patches that can vary in number, size, shape and location. Vitiligo is a multifactorial disease that has genetic, autoimmune and environmental hypotheses regarding its etiopathogenesis, with the autoimmune hypothesis being the most accepted (Furtado, Oliveira & Muller, 2017). The site of onset of depigmented lesions and their distribution tend to reach more frequently the region of the head, limbs and trunk, respectively, and the least affected are the mucous membranes. The average age of disease onset is around the second to third decade of life (Nunes & Esser, 2011). Vitiligo is divided into two groups, which are non-segmental and segmental. The non-segmental type comprises focal, mucosal, acrofacial, common and universal forms. The segmental group has only the segmental clinical type, which generally affects only one hemibody and has a slower response to non-surgical treatment than the non-segmental type. Regarding the diagnosis of the disease, it should be noted that the patient's history and physical examinations form the basis of the investigation. A method that helps in the diagnosis is the cutaneous biopsy that reveals the absence of melanocytes in the affected areas, another fundamental exam is the exam carried out with a Wood lamp in patients with white skin, for a better detection of the affected areas (LOPES, 2006). The treatment of vitiligo is to prevent the disease from progressing, in addition to stimulating pigmentation. Topical corticosteroids in monotherapy constitute the first line in the treatment of localized unstable vitiligo, with recent lesions and lesions on the face showing the best response. Furthermore, calcineurin inhibitors proved to be effective and safe in the treatment of vitiligo in both children and adults, in addition to phototherapy and Excimer laser, which showed good results in the treatment of vitiligo.

Keywords: Vitiligo, melanocytes, depigmented lesions.

Instituição afiliada – ¹ Discente em Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV), Espírito Santo. ² Discente em Medicina pela Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis (FPME), Bahia. ³ Discente em Medicina pela Universidade Anhembi Morumbi Medicina, São Paulo. ⁴ Discente em Medicina pela Universidade Brasil, São Paulo. ⁵ Graduada em Medicina pelo Centro Universitário UniFacid, Piauí. ⁶ Orientador–Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas) (1997 - 2002); Pós-graduado em Dermatologia /Pós-graduado em Cirurgia Dermatológica pelo Instituto BWS (2012 - 2015); Mestre em Saúde Coletiva pela Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas (2018 - 2022); Diretor Técnico do Centro de Longevidade Irineu Mazutti.

Dados da publicação: Artigo recebido em 01 de Agosto e publicado em 08 de Setembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p1594-1606>

Autor correspondente: Maurílio de Aguiar Cordeiro (maurilio.cordeiro@hotmail.com)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O Vitiligo, que do grego deriva-se de vitelius (vitelo), devido à semelhança das manchas despigmentadas com as manchas brancas no pelo de um bezerro, é uma patologia relatada desde a antiguidade, observada pela primeira vez em 1500 a.C. (BELLET; PROSE, 2005; ROSA; NATALI, 2009; VIZANI et al., 2014). O vitiligo é uma doença multifatorial que possui hipóteses genéticas, autoimunes e ambientais quanto a sua etiopatogenia, quanto a influência genética na doença, um estudo revelou carga poligênica aumentada de alelos de risco identificada por GWAS (estudos de associação genômica ampla) em pacientes com história familiar para a doença, comparado a pacientes sem história familiar (G.H.L. Roberts, et al 2019). As lesões características do vitiligo são causadas por linfócitos T CD8+ autorreativos na fase inicial e linfócitos T CD8+ recirculantes de memória na fase estável da doença, ambos são responsáveis por destruir os melanócitos através das granzimas e perforinas liberadas (R.L. Riding, et al 2019).

O Vitiligo possui a característica de perda de pigmentação adquirida, representado por manchas nitidamente despigmentadas, e que pode acometer qualquer região da pele do paciente (BELLET; PROSE, 2005; ROSA; NATALI, 2009; VIZANI et al., 2014). Outro fato importante de se abordar sobre o vitiligo é quanto a suas classificações, pouco conhecida pela população. O vitiligo é dividido em Vitiligo Não Segmentar (VNS) que é aquele que se inicia em qualquer idade, com o desenvolvimento de novas lesões no decorrer da vida do paciente, é caracterizado por manchas distribuídas simetricamente, apresentando na maioria das vezes evolução instável e crônica, vale destacar também que esse tipo de vitiligo é mais sujeito aos fenômenos de Koebner (SILVA et al., 2007; SOUSA, 2015). Já o Vitiligo Segmentar (VS) pode ser uni, bi ou multissegmentar, sendo a forma uni segmentar a mais comum, acomete jovens e as máculas distribuem se unilateralmente acompanhando dermatômos, esse tipo de vitiligo é mais raro, apresenta início precoce e possui rápida evolução com lesões persistentes.

Outrossim, o vitiligo é a leucodermia adquirida que mais afeta a população em geral. Aproximadamente 1 a 2% da população mundial é afetada sendo que a metade dos casos começam antes dos 20 anos de idade e 80% dos casos antes dos 30 anos, o



vitiligo não tem restrição ou preferência a sexo, acometendo de forma igual homens e mulheres. O vitiligo apesar de mais comum na Índia, estudos revelam que acomete 8,8% da população naquele país, acomete todas as raças.

Sobre o tratamento do Vitiligo é importante destacar que se divide em: tratamento tópico e tratamento sistêmico. O tratamento tópico é a escolha para pequenas áreas ou quando não há opções disponíveis, tanto o tratamento tópico e o sistêmico se baseia no uso de corticoides para promover a interromper a progressão da doença e até mesmo estimular a pigmentação das lesões.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura - método que se caracteriza por reunir e sintetizar resultados de pesquisas - realizada no período de Agosto à Setembro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram utilizados os descritores: Vitiligo, melanócitos, lesões despigmentadas. Assim sendo, desta busca foram encontrados 256 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2003 a 2019, com prioridade em artigos mais atuais e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 20 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS

O vitiligo é uma doença de causa complexa, com um componente genético proeminente, já que uma proporção significativa de pacientes (20-30%) possui histórico familiar da doença. Atualmente, é considerada uma condição autoimune, caracterizada pela produção inadequada de anticorpos e linfócitos T que atacam os melanócitos - células responsáveis pela produção de melanina na pele. Essa condição pode ser desencadeada por traumas ou queimaduras solares, e existem três teorias principais



para explicar a destruição dos melanócitos: imunológica, citotóxica e neural (SPRITZ, 2013; RIVITTI, 2014)

Estudos sugerem uma possível base genética poligênica para o vitiligo, com cerca de 30% dos casos apresentando histórico familiar. As lesões da doença podem variar em termos de localização e distribuição, sendo mais comuns na cabeça, membros e tronco, enquanto as mucosas são menos afetadas.

A doença ocorre devido à destruição dos melanócitos por células T específicas do antígeno, resultando em despigmentação irregular da pele. Embora a resposta imune desempenhe um papel importante, os fatores que desencadeiam o início da doença ainda são pouco compreendidos. Estudos indicam que o estresse celular nos melanócitos de pacientes com vitiligo está associado a padrões moleculares que ativam a imunidade inata, ligando o estresse à inflamação específica do órgão.

Em relação às emoções e estresse, a Sociedade Brasileira de Dermatologia aponta para uma relação entre as emoções e o início ou agravamento do vitiligo. O estresse pode antecipar o surgimento das lesões ou piorá-las, devido à conexão entre mente, cérebro e células que desencadeia reações químicas. A despigmentação em si também pode ser um fator estressante.

O vitiligo é distinguido de outras condições dermatológicas pela ausência completa de pigmentação nas manchas. Embora a etiologia da doença permaneça mal compreendida, há evidências de uma forte associação com doenças autoimunes, como hipertireoidismo, anemia perniciosa e outras. Linfócitos CD8+ são frequentemente encontrados nas lesões de vitiligo, e anticorpos para melanócitos também são detectados em pacientes. (RICHMOND; FRISOLI; HARRIS, 2013)

Ainda que diversas teorias tenham sido propostas para explicar a perda de melanócitos, incluindo fatores genéticos, autoimunes, bioquímicos e ambientais, o mecanismo exato da doença permanece incerto. (HALDER; CHAPPELL, 2009)

A cerca dos fatores genéticos vale destacar que o vitiligo é herdado geneticamente em um padrão não mendeliano e caracteriza-se pela heterogeneidade genética, sensibilidade de alterações em múltiplos loci e penetrância incompleta. Essa herança envolve genes relacionados com a produção de melanina, reação ao estresse oxidativo e regulação da autoimunidade (HALDER; CHAPPELL, 2009).

Em relação ao fator autoimune é importante ressaltar que o argumento mais



comumente citado para explicar o desenvolvimento da patogênese autoimune envolve a detecção de autoanticorpos no sangue de pacientes com vitiligo, os quais são direcionados especificamente contra os antígenos presentes na superfície das células dos melanócitos. Essa detecção é realizada por meio de diversas técnicas, como imunoprecipitação, imunofluorescência indireta e ELISA. A quantidade desses anticorpos parece estar relacionada com a gravidade e a atividade da doença, sendo que aproximadamente 80% das pessoas afetadas apresentam autoanticorpos circulantes contra os antígenos das células dos melanócitos. Esses autoanticorpos têm a capacidade de identificar tanto melanócitos normais quanto células de melanoma, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Essa interação sinaliza a ativação de outros componentes do sistema imunológico, como os linfócitos T CD8+, que são responsáveis por destruir essas células (ANTELO; FILGUEIRA; CUNHA, 2008; HALDER *et al.*, 2008).

Outrossim, em regiões afetadas pela doença, também foram identificadas modificações bioquímicas. Observou-se diversas alterações bioquímicas entre elas notou-se que a fluorescência peculiar do vitiligo sob a luz de Wood pode ser resultado da acumulação de duas substâncias distintas, a 6-biopterina, que em sua forma oxidada emite fluorescência na cor rosa, e a 7-biopterina, seu isômero, que emite fluorescência em tom amarelo-esverdeado. É conhecido que a (6R) - L - eritro 5, 6, 7, 8 tetrahydropterina (6BH4) é um cofator essencial em várias etapas do metabolismo intracelular, incluindo a hidroxilação de aminoácidos aromáticos como a L-fenilalanina, L-tirosina e L-triptofano. Além disso, há indícios de que a produção das pteridinas ocorre durante a ativação do sistema imunológico e o processo de formação de células sanguíneas (hematopoiese).

Outrossim, o Vitiligo apresenta algumas classificações quanto a localização, formas das manchas. O vitiligo se divide em Vitiligo Não Segmentar (VNS) e Vitiligo Segmentar (VS), o Vitiligo Não Segmentar se subdivide em 5 tipos, são eles: Vitiligo Focal, Vitiligo Mucoso, Vitiligo Acrofacial, Vitiligo generalizado e Vitiligo Universal. Nesse sentido, no que diz respeito ao Vitiligo Focal esse se caracteriza por uma ou algumas máculas sobre uma região localizada, distribuição do tipo não dermatomo, sendo mais comum no seguimento do nervo trigêmeo, embora seja encontrado em regiões como tronco e pescoço. O Vitiligo Mucoso, assim como o próprio nome sugere, acomete exclusivamente as membranas das mucosas, preferencialmente em locais de traumas



leves por fricção. Pode-se desenvolver também em ferimentos mais graves como cortes e afetam a via oral e mucosa genital (PICARDO; TAÏEB, 2010). Já o Vitiligo Acrofacial tem uma tendência a impactar predominantemente áreas faciais e as partes mais distais do corpo. O vitiligo periorifacial afeta a pele ao redor da face, cabeça, incluindo os olhos, nariz e orelhas, bem como as mãos, pés, boca e ânus. É frequentemente observado na região ao redor da boca e nas extremidades dos dedos. O Vitiligo Generalizado, conhecido como Vitiligo Vulgaris, é o tipo mais comum apresentando manchas despigmentadas, amplas e simetricamente distribuídas. E por último, o Vitiligo Universal, é a forma mais grave de Vitiligo não segmentar, é caracterizado por complexa ou quase completa despigmentação com possibilidade de pequenas áreas pigmentadas nas áreas expostas ao sol, além de estar geralmente associado as síndromes endócrinas (PICARDO; TAÏEB, 2010; VIZANI et al., 2014).

No que diz respeito ao Vitiligo Segmentar é importante destacar que é uma forma de Vitiligo mais raro, com rápida evolução e início precoce. Vale destacar também que acomete mais jovens e as maculas distribuem-se mais unilateralmente acompanhando dermatômos, linhas de Blaschko ou linhas de acupuntura. Além disso, o Vitiligo Segmentar se divide em uni segmentar, forma mais comum e pode haver uma ou mais manchas de um lado do corpo, bissegmentar ou multissegmentar (SILVA et al., 2007; SOUSA, 2015).

Sobre o diagnóstico do Vitiligo é importante destacar que existe vários métodos que podem servir de diagnóstico, mas vale ressaltar que o diagnóstico é principalmente clínico, pois as manchas hipopigmentadas têm habitualmente região e distribuição características. Entre os métodos de diagnóstico do Vitiligo a Luz de Wood desempenha um papel fundamental no diagnóstico, tornando as lesões mais visíveis, o que permite avaliar a extensão do problema, descartar condições hipopigmentadas e monitorar o seu desenvolvimento. Esse procedimento é realizado em um ambiente com baixa luminosidade, o que intensifica a visibilidade das manchas brancas, facilitando a sua distinção de outras condições que apresentam lesões mais pálidas do que a pele normal (LOPES, 2006; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Um outro método que auxilia no diagnóstico da doença são os exames laboratoriais, incluindo um hemograma completo, análises de glicemia, medições de T4 livre, TSH, anticorpos antitireoglobulina, anticorpos antitireoperoxidase, fator

reumatoide e anticorpos antinucleares. É de grande importância realizar uma avaliação laboratorial adequada da tireoide em pacientes com vitiligo, uma vez que se observou um aumento nas disfunções tireoidianas, bem como em culturas de melanócitos. Estudos indicam que essas células apresentam um comportamento anormal, sugerindo modificações profundas em pacientes com vitiligo (NUNES; ESSER, 2011).

Outrossim, o diagnóstico do ponto de vista histológico, ocorre uma diminuição da melanina na epiderme, evoluindo para uma redução efetiva dos melanócitos, podendo até mesmo levar à sua escassez. Quando há a necessidade de distinguir o vitiligo de outras condições hipopigmentadas, é comum realizar uma biópsia da pele (LOPES, 2006).

No contexto de uma biópsia de áreas hipopigmentadas, é aconselhável incluir amostras de pele normal na análise. Além disso, é importante anotar no espécime se a doença está em fase ativa ou estável, visto que estudos demonstraram que as características histopatológicas variam de acordo com as três fases da doença: estágios iniciais, lesões estabelecidas e lesões crônicas (PICARDO; TAÏEB, 2010).

Sobre o tratamento do Vitiligo vale destacar que é necessário que comece o mais rápido possível para evitar que as manchas fiquem resistentes e tem como objetivo a supressão da resposta autoimune, em seguida, a produção pela pele de melanócitos de modo a produzir pigmento branco e revertendo assim as manchas existentes (LIM *et al.*, 2015). Outro fato importante de se destacar em pacientes com Vitiligo é a importância do uso de fotoprotetores uma vez que as lesões de vitiligo têm uma maior facilidade de queimar se expostas ao sol, devido à falta de melanócitos, ressaltando as manchas da lesão com o aumento do contraste (RIVITTI, 2014).

Sobre o uso de corticoides no tratamento de Vitiligo cabe ressaltar que os esteroides de uso tópico e os psoralenos aplicados na pele têm sido empregados com certa eficácia em pacientes que apresentam áreas de pigmentação limitada. Em situações em que as lesões estão localizadas, é possível que respondam bem ao uso tópico de corticosteroides de média potência, como a betametasona ou substâncias similares, na forma de soluções ou cremes, aplicados diariamente. A repigmentação costuma começar a ser observada após um período de três a quatro meses e pode ocorrer em até metade dos pacientes. Em alguns casos, essa abordagem pode ser combinada com a exposição à luz UVB em doses que não causem eritema na pele. Os



corticosteroides apresentam um forte efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico, o que modifica a resposta do sistema imunológico a diversos estímulos, diminuindo o desenvolvimento do vitiligo (RIVITTI, 2014). Para crianças com idade inferior a 12 anos, a terapia de primeira linha recomendada consiste no uso de corticosteroides, como o propionato de fluticasona ou o valerato de betametasona. Caso não haja observação de repigmentação após um período de seis meses, considera-se a possibilidade de iniciar a terapia com luz UVB localizada ou PUVA (psoraleno mais luz ultravioleta A) tópica.

Além da corticoterapia existe diversos outros métodos usados no tratamento da doença um deles é o uso de afamelanotide, que é um composto sintético de maior duração e mais potente. Ele é um alfa-hormônio estimulante dos melanócitos (α -MSH). Esse alfa-hormônio é um hormônio natural produzido pela pele humana para promover o crescimento e a produção de melanina pelos melanócitos. Isso ocorre porque foram identificadas deficiências no sistema de melanocortina em pacientes com vitiligo, incluindo uma redução na circulação e nos níveis de α -MSH na pele afetada. Além disso, é comum utilizar a terapia com UVB de banda estreita, pois essa técnica suprime a resposta autoimune na pele e estimula a formação de melanócitos renováveis (LIM et al., 2015).

A quelina, por ter uma estrutura química semelhante aos psoralenos, se destaca no tratamento do vitiligo, além de suas propriedades fotobiológicas e fototerapêuticas que compartilha com esses compostos. Em condições de baixa luminosidade, essa substância forma um complexo molecular com o DNA, com uma afinidade fotoligante reduzida. Posteriormente, com a exposição à radiação (365 nm), a quelina estabelece uma ligação covalente com a molécula de DNA, formando um fotoconjugado. A administração da quelina combinada com a exposição à radiação UV demonstrou ser tão eficaz quanto a fotoquimioterapia com psoralenos e UVA (PUVA). No entanto, ao contrário do que é relatado com o tratamento PUVA, a terapia com quelina (KUVA) tem sido descrita como isenta de efeitos adversos fototóxicos e carcinogênicos, além de não induzir hiperpigmentação na pele circundante não afetada, como frequentemente ocorre com o PUVA (CARLIE et al., 2003).

Além disso, imunomoduladores como o pimecrolimo (Elidel®) e tracolimo (ProtopicR) são usados no tratamento de Vitiligo. Esses imunomoduladores, são a



segunda opção para lesões localizadas, e apresentam, ao contrário dos esteroides, boa tolerância podendo serem usados por períodos prolongados com poucos efeitos colaterais.

Além disso, pode ser usado fototerapia que ajuda na repigmentação da pele por mecanismos como a a formação e transferência dos melanossomas para os queratinócitos, diferenciação e migração de melanócitos do folículo piloso, além do seu efeito imunossupressor. Outro método é o uso de enxertos que só é usado para lesões maiores que 2 ou 3 cm de diâmetro, e para lesões estáveis, além de lesões refratárias a qualquer outro tipo de tratamento prévio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Vitiligo é uma doença comum no Brasil e, infelizmente, pessoas com essa doença são alvo de preconceito na sociedade. Nesse âmbito, entende a importância da propagação científica para a divulgação dessa doença para melhor tratar e cuidar dos pacientes acometidas por ela. Ademais, é importante levar essa divulgação não só apenas para o público da área da saúde, mas também para todos os indivíduos do país afim de alertar o máximo de pessoas possível sobre essa doença, suas manifestações e disseminação, afim de diminuir o tempo entre a primeira lesão e a procura de atendimento médico, uma vez que isso é de suma importância para um melhor tratamento do paciente.

Dessa maneira, espera-se que os profissionais e estudantes que terão acesso a esse artigo possam potencializar o seu o conhecimento teórico e prático, contribuindo assim, na eficácia do diagnóstico e tratamento do Vitiligo. Nesse viés, o conhecimento por parte dos profissionais sobre esse tema, além da importância de se avaliar os riscos de morbidade, contribui para uma melhor assistência à saúde para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ANTELO, D. P.; FILGUEIRA, A. L.; CUNHA, J. M. T. Aspectos imunopatológicos do vitiligo. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana*, v. 36, n. 3, p. 125–136, 2008.

BELLET, J. S.; PROSE, N. S. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento *. *An Bras Dermatol*, v. 80, n. 6, p. 631–636, 2005.



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

Furtado, V. G., Oliveira, O. A & Muller, S. F.R (2017). Associação de vitiligo com anticorpos tireoidiano. *Revista Sociedade Brasileira Clinica*. 15(4):235-9

G.H.L. Roberts, S. Paul, D. Yorgov, S.A. Santorico, R.A. Spritz. Family Clustering of Autoimmune Vitiligo Results Principally from Polygenic Inheritance of Common Risk Alleles. *Am J Hum Genet.*, 105 (2019), pp. 364-372

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

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

LIM, H. W.; GRIMES, P. E.; AGBAI, O.; HAMZAVI, I.; HENDERSON, M.; HADDICAN, M.; LINKNER, R. V; LEBWOHL, M. Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for the Treatment of Vitiligo: A Randomized Multicenter Trial. *JAMA dermatology*, v. 151, n. 1, p. 42–50, 2015.

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

Nunes, D. H. & Esser, L. G. H (2011). Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças de tireóides. Santa Catarina. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 86(2) 241-8

PICARDO, M.; TAÏEB, A. (ed.). Vitiligo. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.

R.L. Riding, J.E. Harris. The Role of Memory CD8(+) T Cells in Vitiligo. *J Immunol.*, 203 (2019), pp. 11-19

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

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

ROSA, E.; NATALI, M. Vitiligo: um problema que não pode passar em branco. *Saúde e Pesquisa*, v. 2, n. 1, p. 119–126, 2009.

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



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

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

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

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