

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Transplante de Melanócitos no Tratamento do Vitiligo

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

ANA BEATRIZ FREIRE RIBEIRO

Transplante de Melanócitos no Tratamento do Vitiligo

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Dra. Carmen Déa Ribeiro de Paula

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

R484t

Ribeiro, Ana Beatriz Freire.
Transplante de melanócitos no tratamento do vitiligo. / Ana Beatriz Freire Ribeiro. – 2021.

31 p. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Carmen Déa Ribeiro de Paula.

1. Vitiligo. 2. Tratamento. 3. Transplante de melanócitos. I. Título.

CDU: 6



ANA BEATRIZ FREIRE RIBEIRO

Transplante de Melanócitos no Tratamento do Vitiligo

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Dra. Carmen Déa Ribeiro de Paula

Gama, 10 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Carmen Déa Ribeiro de Paula
Orientadora

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. Me. Flavio Jose Dutra de Moura
Examinador



AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, sem Ele nada seria possível, me deu forças durante todos os momentos.

Agradeço à minha família, por serem meu ponto de apoio e minha maior inspiração. Ao meu pai, muito obrigada por todos os momentos de ajuda e palavras de sabedoria. À minha mãe, obrigada por sempre me transpassar sua calma e me ouvir quando eu precisava. Ao meu irmão, obrigada por estar sempre ao meu lado. Minha eterna gratidão por nunca deixarem de acreditar em mim.

Agradecimento especial a minha orientadora, Dra. Cármen, por ter me acolhido, se feito tão disponível e presente. Sou muito grata por todo o carinho, dedicação e cuidado.

Sou grata também aos meus amigos que estiveram do meu lado durante esse processo. Compartilharam comigo essa jornada e me apoiaram. Juntos conseguimos vencer mais um semestre.



RESUMO

Introdução: O vitiligo é uma doença dermatológica autoimune caracterizada pela perda de melanócitos funcionantes. Ocorre em cerca de 1% da população mundial, sendo a causa mais comum de despigmentação. Sua apresentação clínica é feita pela presença de máculas brancas que podem estar distribuídas em qualquer região do corpo de forma segmentar, não segmentar ou mista. As opções de tratamento são limitadas e muitas vezes não apresentam eficácia na repigmentação da pele. O transplante de melanócitos é uma modalidade que vem sendo explorada com novas técnicas cirúrgicas para aprimorar os resultados. **Objetivos:** O objetivo desse trabalho é compreender sobre o tratamento cirúrgico do vitiligo, suas indicações e efeitos adversos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura em bases de dados eletrônicas Pubmed, Scielo e Portal CAPES. Foram utilizadas revisões sistêmicas e ensaios clínicos dos últimos 10 anos. **Desenvolvimento:** O tratamento cirúrgico do vitiligo é feito em caso de doenças estáveis e refratárias a partir de duas principais técnicas, a tecidual e a celular. Essas abordagens apresentam boas taxas de repigmentação da pele, entretanto é invasivo e, muitas vezes, apresentam alto custo e tempo prolongado. **Conclusão:** A cirurgia é opção com boa repigmentação, mas com diversas limitações. A melhor opção terapêutica para o vitiligo é individual para cada paciente, estando correlacionado com a extensão da doença, localização, estabilidade e condição financeira. A utilização de novas tecnologias para melhora da modalidade cirúrgica tem ser tornado uma opção a ser explorada para aprimorar os resultados das intervenções.

Palavras-chave: Enxerto Celular. Enxerto Tecidual. Tratamento. Transplante de Melanócitos. Vitiligo.



ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is an autoimmune dermatological pathology characterized by the loss of working melanocytes. It affects about 1% of the world population, being the most common cause of depigmentation. Its clinical presentation is made by the presence of white macules that can be distributed in any region of the body in a segmental, non-segmental or mixed form. Treatment options are limited and are often ineffective in repigmenting the skin. Melanocyte transplantation is a modality that is being explored with new surgical techniques to improve results. **Objectives:** The aim of this work is to understand about the surgical treatment of vitiligo, its indications and adverse effects. **Methods:** A literature review was performed in electronic databases Pubmed, Scielo and Portal CAPES. It was used systemic reviews and clinical trials from the last 10 years. **Development:** Vitiligo surgical treatment is done in case of stable and refractory disease from two main techniques, tissue and cellular. These approaches have good skin repigmentation rates, however it is invasive and often have high cost and prolonged time. **Conclusion:** Surgery is an option with good repigmentation, but with several limitations. The best therapeutic option for vitiligo is individual for each patient, being correlated to the extension of the disease, location, stability and financial condition. The use of new technologies to improve the surgical modality has become an option to be explored to improve the results of interventions.

Keywords: Cellular Graft. Tissue Graft. Treatment. Melanocyte Transplantation. Vitiligo.



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação das classificações de vitiligo.....	17
Figura 2 - Representação do vitiligo sob a lâmpada de Wood	18
Figura 3 – Fototipos	21
Figura 4 – Representação da bolha por sucção	23
Figura 5 – Representação do fragmento retirado por <i>punch</i> e seu preparado para o enxerto.....	24



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EO	Estresse Oxidativo
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
IFN-gama	Interferon Gama
iHSP 70	Proteína 70 de Choque Térmico Induzida
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
MUSE	Multilineaginosas Diferenciadas Durante o Estresse
NB-UVB	Luz UVB em Banda Estreita
PUVA	Psoraleno com Luz UVA
RPD	Reposta a Proteínas Desdobradas
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. DESENVOLVIMENTO.....	11
2.1. Métodos.....	11
2.2. Resultados e Discussão.....	12
2.2.1.Fisiopatologia do Vitiligo.....	12
2.2.2.Apresentação Clínica	15
2.2.3.Diagnóstico	17
2.2.4.Modalidades Terapêuticas Atuais.....	18
2.2.5.Transplante de Melanócitos	22
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS.....	29



1. INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma patologia antiga. Há registros da doença desde a época de Hipócrates, onde esses eram confundidos com pacientes com hanseníase. A partir disso, iniciou-se um estigma social onde pessoas com manchas brancas na pele eram consideradas de alguma forma inferiores, sendo, muitas vezes, discriminadas (GAUTHIER; BENZEKRI, 2019).

Atualmente é a causa mais comum de despigmentação da pele, acometendo cerca de 1% da população mundial (MENDONÇA et al., 2020). É caracterizada pelo desenvolvimento de máculas e manchas brancas em qualquer região do corpo decorrente da destruição de melanócitos funcionantes na epiderme (PICARDO et al., 2015). Além de estigma social, a perda da melanina está relacionada com diminuição da qualidade de vida, aumento do risco de queimadura e desenvolvimento de câncer de pele (MENDONÇA et al., 2020; ZOKAEI, 2020).

Até os dias de hoje, o vitiligo ainda não apresenta cura. As modalidades terapêuticas existentes são limitadas e, muitas vezes, apresentam reincidência. O tratamento cirúrgico é utilizado quando não há melhora clínica a partir de outros tratamentos prévios (EZZEDINE et al., 2015).

Apesar de certa eficácia, ainda se discute qual técnica cirúrgica é a melhor diante das disponíveis. Por isso, é importante entender o melhor papel do tratamento cirúrgico na conduta terapêutica do vitiligo e avaliar seus resultados.

O objetivo principal desse trabalho é avaliar a efetividade do transplante de melanócitos para o tratamento do vitiligo. Secundariamente, objetiva-se identificar as indicações para essa forma de tratamento, conhecer seus efeitos adversos e possíveis complicações.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Métodos



Trata-se de uma revisão de literatura em que foi realizada uma pesquisa utilizando as bases de dados eletrônicas Pubmed (US National Library of Medicine), Scielo e Portal CAPES. Os artigos selecionados foram publicados entre 2011 e 2021 em língua portuguesa e inglesa. Foram incluídos apenas revisões sistemáticas e ensaios clínicos. A busca foi feita com os descritores em Ciências da Saúde, de forma isolada ou combinada: Vitiligo; Fisiopatologia; Diagnóstico; Quadro Clínico; Cirurgia; Transplante de Melanócitos; Enxerto de Tecido; e, Tratamento.

2.2. Resultados e Discussão

2.2.1. Fisiopatologia do Vitiligo

A fisiopatologia do vitiligo ainda não é totalmente esclarecida (MENDONÇA et al., 2020). Existem diversos mecanismos que podem estar associados a despigmentação da pele em decorrência da perda de melanócitos, como estresse oxidativo (EO), alterações metabólicas, mediadores inflamatórios e resposta autoimune (PICARDO et al., 2015). Além disso, a predisposição genética está associada ao desenvolvimento da doença (MENDONÇA et al., 2020).

O vitiligo é uma doença poligênica (LADDHA et al., 2013). As principais alterações gênicas são o polimorfismo dos genes TYR (codifica a tirosinase), MC1R (codifica o receptor de melanocortina 1), MTHFR (envolvido na regulação da homocisteína), XBP1 (relacionada a codificação do a proteína 1), nucleotídeo do gene catalase (PICARDO et al., 2015). Além disso, existem outros genes envolvidos na doença, como HLA, AIRE, VIT1, FOXD3 e ACE (MENDONÇA et al., 2020). A partir da predisposição genética é necessário a presença de gatilhos iniciais como queimadura de sol, trauma, estresse psicológico, exposição a produtos químicos fenólicos, alterações hormonais, vacina, infecções, drogas e disfunção neural, mas, que na maioria das vezes, não é reconhecido (BISHNOI; PARSAD, 2018; MANGA et al., 2016; MENDONÇA et al., 2020).



Pacientes com a patologia apresentam resposta anormal ao EO. Esse processo produz espécies reativas de oxigênio (ERO), responsáveis pelo comprometimento da atividade antioxidante do corpo, alterando as enzimas antioxidantes como tireodoxina redutase, glutathiona peroxidase, glutadiona redutase, superóxido dismutase e enzimas reparadoras metionina sulfóxido redutase A e B (PICARDO et al., 2015). Decorrente disso, ocorre uma resposta anormal, causando o aumento tecidual da supeoxidase desmutase nos tecidos, levando ao aumento da expressão da proteína 70 de choque térmico induzido (iHSP 70) (MANGA et al., 2016). Além disso, o EO compromete a função de proteínas celulares e lipídeos de membrana. A principal afetada é a proteína 1 relacionada com a tirosina, um importante substrato para produção de melanina, com isso se forma uma melanina tóxica intermediária. Um estado pró-oxidativo aumenta a sensibilidade dos melanócitos a estímulos oxidativos externos, induzindo um status de pré senescência à essas células (PICARDO et al., 2015).

O retículo endoplasmático é um sensor de estresse celular, em pacientes com vitiligo encontra-se dilatado nos melanócitos perilesionais. Ele também é importante para realizar a maturação de proteínas (MANGA et al., 2016). A partir do EO sustentado acontece um acúmulo de ERO e perda da homeostase intracelular do cálcio (ABDELMALEK et al., 2020). Com isso, acumulam-se de proteínas desdobradas (RPD) e ativa-se a resposta a estas proteínas, desencadeando uma parada transitória de síntese proteica e ativação de enzimas que facilitam a dobra delas. Essas enzimas ativadas aumentam a degradação de proteínas, levando a apoptose da célula (MANGA et al., 2016). A parada transitória de síntese produz citocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-8 (IL-8), associadas a atração de componentes do sistema imunológico para a pele, redução da produção de melanina e indução de alterações morfológicas (ABDELMALEK et al., 2020; MANGA et al., 2016).

Os melanócitos também apresentam alterações metabólicas na patologia. Na pele não afetada há uma desregulação do metabolismo da biopterina, levando a inibição da atividade de enzimas antioxidantes e síntese de melanina, bem como aumento de catecolaminas, que favorece



a perpetuação do EO (PICARDO et al., 2015). Nessas células também há diminuição da expressão de microRNA 211, o que diminui a taxa de consumo de oxigênio, resposta respiratória, perfil lipídico e aumento das ERO (ABDEL-MALEK et al., 2020). O aumento do ERO e da produção de H₂O₂ geram aumento de citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e fator de crescimento transformador b1, que são potentes inibidores da melanogênese (LADDHA et al., 2013).

Alguns defeitos intrínsecos podem ser encontrados nos melanócitos afetados (ABDEL-MALEK et al., 2020). As mitocôndrias são capazes de intermediar o envelhecimento relacionado ao EO e realizar o controle de apoptose em células saudáveis. No vitiligo elas estão alteradas, gerando dano celular. As células tronco precursoras apresentam aumento da expressão do p53, um regulador de reparo, fazendo com que a célula tenha menor capacidade de se proliferar (ABDEL-MALEK et al., 2020; PICARDO et al., 2015). Os melanócitos com vitiligo se tornam, assim, mais sensíveis a estímulos ambientais (PICARDO et al., 2015). Também é encontrado alteração nas vias de transmissão de sinal. Há aumento da sensibilidade aos indutores de apoptose em decorrência ao EO sustentado e aumento da citocinas, como IL-6 (MANGA et al., 2016). Foi encontrado nos pacientes com vitiligo uma diminuição dos níveis séricos de 1,25-dihidroxitamina D3, a forma ativa da vitamina D, que confere proteção aos melanócitos contra o EO (ABDEL-MALEK et al., 2020). Por fim, os queratinócitos, que dão suporte para sobrevivência dos melanócitos e produção de melanina a partir do fator básico de crescimento de fibroblasto e fator de célula tronco, tem o último reduzido pela diminuição de receptores e apresenta marcador apoptótico, auxiliando na formação de defeito na célula (PICARDO et al., 2015).

A ativação do sistema imune ocorre por meio do sistema inato e adaptativo. A imunidade inata possivelmente é a que inicia a cascata imune. Quando ocorre estresse exógeno a pele libera exossomos que contêm antígenos específicos de melanócitos e moléculas de padrão molecular ao dano. Esses sinais são percebidos pelo sistema inato através de células dendríticas e *natural*



killer, que induzem a maturação de células apresentadoras de antígeno. Enquanto isso, a imunidade adquirida age através, principalmente, das células T CD8+ citotóxicas específicas para melanócitos. Essa célula induz a morte celular, além de produzir interferon-gama (IFN-gama), TNF-alfa e outras citocinas (PICARDO et al., 2015). O IFN-gama induz a produção de quimiocinéticos como CXCL 9, CXCL 10 e CXCL 11, os quais apresentam papel na indução de apoptose e medeiam o recrutamento de células T CD8+ para invasão tecidual epidérmica (MANGA et al., 2016; PICARDO et al., 2015). O TNF-alfa promove a diferenciação de células de defesa, promovendo a produção de imunoglobulinas e maturação de células dendríticas (LADDHA et al., 2013). Apesar disso, a morte dos melanócitos ainda tem seu mecanismo incerto. Entretanto, sabe-se que IFN-gama e TNF-alfa são inibidores de melanócitos e podem iniciar o processo de apoptose (LADDHA et al., 2013; PICARDO et al., 2015).

2.2.2. Apresentação Clínica

O vitiligo é uma doença cutânea crônica em que ocorre a despigmentação da pele (MENDONÇA et al., 2020). É caracterizada pelo desenvolvimento de manchas brancas decorrentes da destruição de melanócitos funcionantes na epiderme (ZOKAEI, 2020). A apresentação das manchas geralmente ocorre de forma assintomática, mas uma minoria dos pacientes apresenta leve prurido na região despigmentada (BONIFACE et al., 2017). As máculas podem aparecer inicialmente em qualquer região do corpo, entretanto, os locais mais comuns são rosto, dedos e mãos (BONIFACE et al., 2017; ZOKAEI, 2020). Sua apresentação mais comum é a despigmentação da pele, mas também pode acometer a mucosa e folículos capilares (leucotriquia) (EZZEDINE et al., 2012).

O vitiligo é classificado em segmentar, não segmentar ou misto:

a) O vitiligo segmentar é o tipo menos prevalente (MENDONÇA et al., 2020).

Normalmente acomete pacientes mais jovens e se apresenta como uma despigmentação



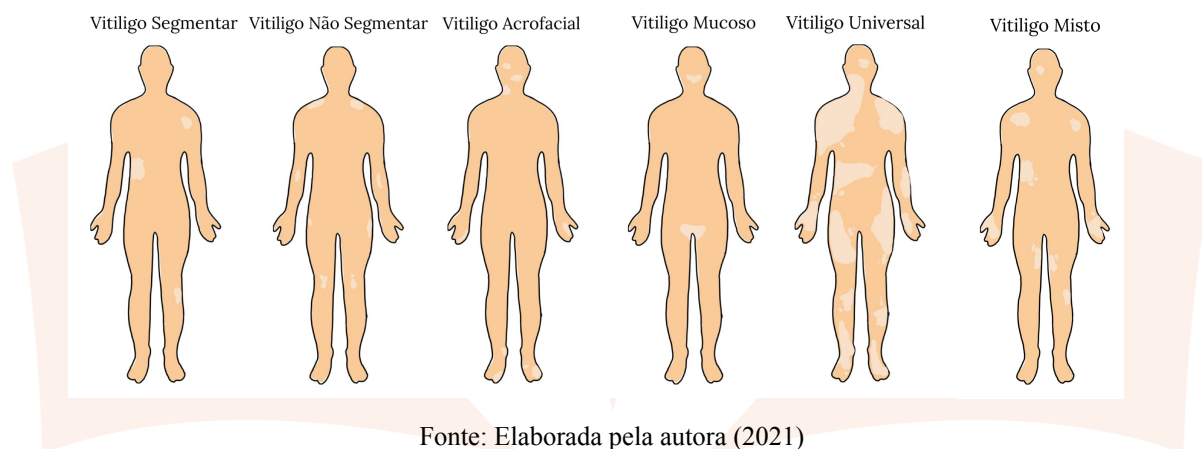
unilateral não confluyente, que geralmente respeita a linha média do corpo. A progressão do vitiligo segmentar ocorre de forma rápida e limitada. Inicialmente cresce por volta de 6-24 meses após o aparecimento e posteriormente tende a estabilizar. O acometimento dos folículos capilares é frequente e muitas vezes acontece no início do quadro (EZZEDINE et al., 2012). Essa forma ainda pode ser classificada em unisegmentar, bisegmentar ou plurisegmentar, sendo a unisegmentar a mais comum (BONIFACE et al., 2017; EZZEDINE et al., 2015).

b) O vitiligo não segmentar é a apresentação mais prevalente (MENDONÇA et al., 2020). Essa classificação envolve diversos padrões de despigmentação que não são segmentares ou mistos, desta forma, a despigmentação tende a acometer diferentes regiões do corpo e frequentemente tem tendência a bilateralidade. Ao contrário da forma segmentar, os folículos capilares inicialmente permanecem íntegros, mas podem se tornar despigmentados com a evolução da doença (EZZEDINE et al., 2012). A progressão do vitiligo não segmentar ocorre em um padrão acrofacial, começando nas partes distais das extremidades e na face e posteriormente evolui pelas demais regiões do corpo, de forma simétrica (EZZEDINE et al., 2015). Dentro do vitiligo não segmentar entram os subtipos acrofacial, mucoso e universal. O acrofacial envolve normalmente regiões limitadas, como rosto, mãos e pés (BONIFACE et al., 2017). O mucoso ocorre pelo envolvimento da mucosa, normalmente oral e/ou genital. O universal é a forma mais rara, normalmente aparece em adultos e ocorre quando a doença está mais avançada, acometendo 80-90% da superfície corporal. Em muitos casos, o vitiligo universal está associado também a presença de despigmentação nos pelos e mucosas (BONIFACE et al., 2017; EZZEDINE et al., 2012).

c) O vitiligo misto é aquele em que há a presença inicial do vitiligo segmentar, mas que com o avanço da doença apresenta despigmentação bilateralmente (EZZEDINE et al., 2012).



Figura 1 - Representação das classificações de vitiligo



A doença apresenta três fases: de progressão, de regressão e de estabilização (EZZEDINE et al., 2012). A fase de progressão pode ser observada clinicamente pelo aparecimento de novas despigmentações pontuais com limites difusos (BONIFACE et al., 2017). A estabilização é feita, preferencialmente, por relato do paciente e observações de fotos seriadas da lesão nos últimos 12 meses (EZZEDINE et al., 2012).

Existem escores que são propostas para a mensuração e estadiamento da doença. Analisam a extensão das manchas, estabilidade e acometimento de pelos. Entretanto, eles ainda são ferramentas em estudo (FEILY, 2014). Pela grande presença de estigmas sociais e impacto no bem-estar são mais utilizados questionários para mensurar a qualidade de vida desses pacientes. Entre eles têm a escala de impacto do vitiligo, questionário específico de qualidade de vida no vitiligo e o índice de qualidade de vida no vitiligo (BOZA, 2016).

2.2.3. Diagnóstico



O diagnóstico para o vitiligo é clínico e não necessita de exames laboratoriais complementares na maioria dos casos. A lâmpada de Wood, uma lâmpada de luz ultravioleta, é uma ferramenta que pode ser usada para auxiliar a detectar as lesões. É confirmado pela visualização de máculas com aspecto fluorescente leitoso. A biópsia pode ser realizada para excluir a presença de outras patologias. Ao microscópio observa-se a ausência de melanócitos (PICARDO et al., 2015). Em pacientes com presença de doença prolongada, que envolve grande parte do corpo e em pacientes mulheres há maior associação com alteração da função da tireoide, desta forma é importante fazer testes de função tireoidiana (BONIFACE et al., 2017).

Não existe forma de rastreio ou de prevenção primária da doença (PICARDO et al., 2015).

Figura 2 - Representação do vitiligo sob a lâmpada de Wood



Fonte: VEASEY et al, 2017.

2.2.4. Modalidades Terapêuticas Atuais

Até o momento não existe cura para o vitiligo (EZZEDINE et al., 2015). O tratamento do vitiligo envolve terapias clínicas e cirúrgicas que tem como objetivo limitar progressão, promover a regressão e estabilização da doença. A escolha da terapêutica depende da extensão das máculas, localização e estabilidade (MENDONÇA et al., 2020).



As modalidades clínicas envolvem fármacos tópicos, orais e fototerapia. As terapias tópicas mais usuais são corticoides e inibidores de calcineurina. Os fármacos orais são corticoides e antioxidantes. A fototerapia pode ser de luz de radiação ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB) isoladas ou combinadas (PICARDO et al., 2015). A modalidade cirúrgica é utilizada em caso de doença estável e sem responsividade clínica aos demais tratamentos (MENDONÇA et al., 2020).

Os corticoides tópicos são medicamentos antigos usados como primeira linha nas formas limitadas da doença. Apresentam boa repigmentação em regiões que estão expostas ao sol como rosto e pescoço, bem como em peles mais escuras e máculas recentes, entretanto, não tem boa resposta na região acral (TAIEB et al., 2013). Esses medicamentos geram um padrão de repigmentação difuso, que pode ser mais rápido, mas é menos estável (BONIFACE et al., 2017). Eles podem apresentar efeitos adversos, principalmente aqueles mais potentes: rosácea, telangiectasias, equimoses e estrias. Em áreas mais sensíveis como rosto, pescoço e regiões intertriginosas (áreas de superposição de pele como axila, virilha, abaixo das mamas) devem ser empregados corticoides de média e baixa potência, e nas demais áreas de alta potência (MENDONÇA et al., 2020).

Os inibidores de calcineurina são medicamentos que agem na ativação e maturação das células T, inibindo a produção de citocinas (TAIEB et al., 2013). Além disso, esse medicamento inibe a migração de células inflamatórias e estimula a diferenciação de melanócitos (MENDONÇA et al., 2020). Esses medicamentos são utilizados preferencialmente em locais em que os corticoides tópicos não são indicados, como rosto e pescoço, pois não causam atrofia. As reações locais mais comuns são eritema, prurido e sensação de queimação da pele (BONIFACE et al., 2017; TAIEB et al., 2013).

Corticoides orais são usados em pulsos, ou seja, são usadas altas doses do medicamento de forma intermitente para aumentar o efeito terapêutico e diminuir os efeitos colaterais. Esses medicamentos não são muito efetivos na repigmentação da pele, seu uso é feito para diminuir a



progressão da doença (TAIEB et al., 2013). São indicados visando a estabilização e reduzir o dano imunomediado causado aos melanócitos (MENDONÇA et al., 2020). Seus principais efeitos colaterais são aumento de peso, acne, insônia, agitação, irregularidade no ciclo menstrual e hipertricose, o que muitas vezes leva o paciente a interromper o tratamento (MENDONÇA et al., 2020; TAIEB et al., 2013).

Medicamentos antioxidantes agem no processo de estresse oxidativo da patologia da doença. Eles podem ser usados isolados ou combinados com fototerapia, sendo seu uso combinado mais eficiente. Os medicamentos parecem estar associados a estabilização e repigmentação das máculas (TAIEB et al., 2013).

O tratamento com fototerapia é indicado, principalmente, para doenças extensas ou que apresentem progressão rápida, mas pode ser usado em regiões menores e que tenham uma progressão mais lenta. Essa modalidade terapêutica pode ser feita com psoraleno com luz UVA (PUVA), luz UVB em banda estreita (NB-UVB) ou lasers, de forma direcionada (RODRIGUES et al., 2017). O PUVA usa o psoraleno de forma oral ou tópica (soluções, cremes ou banhos 30 minutos antes) combinado com a exposição da radiação UVA, desta forma, induz-se a melanogênese pela fotoconjugação do psoraleno em DNA, causando a proliferação de melanócitos (TAIEB et al., 2013). Foi a primeira forma de fototerapia a ser usada, mas pelas reações adversas que pode causar como bolhas graves e hiperpigmentação perilesional, associada a menor eficácia na repigmentação quando comparada aos outros métodos de fototerapia e o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de pele no local, o PUVA passou a não ser mais tão utilizado (RODRIGUES et al., 2017; TAIEB et al., 2013). O NB-UVB é, atualmente, usado como primeira linha para doenças extensas e progressivas, bem como pode ser utilizado em crianças, grávidas e durante a lactação. Ele estimula a proliferação de melanócitos e a produção de melanina (RODRIGUES et al., 2017). Os resultados são melhores na região da face, tronco e membros, enquanto isso, nas mãos e pés apresentam menor repigmentação após o tratamento (BONIFACE et al., 2017). A ação adversa mais comum é o aparecimento de eritema na região



após 12-24 horas do procedimento, ela é dose dependente e está relacionada com o tipo de pele (TAIEB et al., 2013). Além disso, a ocorrência de queimaduras deve ser evitada adaptando o tratamento para o fototipo do paciente (Figura 3). O aumento da eficácia da fototerapia se dá quando há a associação desta com as outras modalidades terapêuticas, sejam tópicas ou orais (BONIFACE et al., 2017). A falta de resultados de repigmentação após 6 meses de tratamento sugere que o paciente não responde a essa modalidade, sendo necessário considerar suspender esse tratamento (RODRIGUES et al., 2017).

Figura 3 - Fototipos

Pele	Queimar	Bronzear	Sensibilidade ao Sol
Branca	Sempre queima	Nunca bronzeia	Muito sensível
Branca	Sempre queima	Bronzeia muito pouco	Sensível
Morena Clara	Queima moderadamente	Bronzeia moderadamente	Sensibilidade normal
Morena Moderada	Queima pouco	Sempre bronzeia	Sensibilidade normal
Morena Escura	Queima raramente	Sempre bronzeia	Pouco sensível
Negra	Nunca queima	Totalmente pigmentada	Insensível

Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia

Além dessas técnicas, existe a possibilidade de realizar a camuflagem e a despigmentação de pele. A camuflagem é feita com produtos tópicos que mascaram as lesões despigmentadas de forma transitória (maquiagem), semipermanente ou permanente (tatuagens). A despigmentação pode ser feita com produtos químicos ou laser em pacientes que apresentam a doença bem disseminada pelo corpo (BONIFACE et al., 2017). São abordagens com foco estético, em que os melhores candidatos para realizar o tratamento são pacientes com a doença extensa e refratária, pacientes que apresentam pele mais escuras (fototipo V e VI) ou peles muito claras (fototipo I e II). Essa abordagem de despigmentação é geralmente irreversível (TAIEB et al., 2013).



A despigmentação da pele está associada a estigmas sociais e pode desencadear diminuição da qualidade da vida nos pacientes, por alta associação a doenças psiquiátricas, baixa autoestima e autoimagem negativa (MENDONÇA et al., 2020). É imprescindível associar os tratamentos com uma intervenção psicológica (TAIEB et al., 2013).

2.2.5. Transplante de Melanócitos

O tratamento cirúrgico é indicado, principalmente, em caso de doença estável e refratária a outros tratamentos. A estabilidade da doença geral, muitas vezes é difícil de ser encontrada, podendo ser considerada somente a lesão em que irá ser realizado o tratamento (PICARDO et al., 2015). Esse fator é importante, uma vez que, a presença de progressão da doença está relacionada com menor resposta ao tratamento cirúrgico, pela participação ativa de fatores interligados a destruição dos melanócitos (ZOKAEI, 2019). É importante também avaliar a presença do fenômeno de Köebner, uma resposta isomórfica que induz a formação de novas lesões despigmentadas ao trauma na pele, diante da possibilidade de manipulações cirúrgicas (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016; PICARDO et al., 2015; TAIEB et al., 2013).

Apesar da abordagem cirúrgica ser indicada para qualquer classificação de vitiligo, o tipo segmentar apresenta melhor resultado, principalmente naqueles que já apresentam leucotriquia e áreas extensas acometidas. Além disso, não existe idade mínima para realização do procedimento (TAIEB et al., 2013).

As técnicas cirúrgicas têm potencial de causar repigmentação em locais normalmente mais resistentes a outros tratamentos, como extremidades distais, joelhos, pálpebras e lábios (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016). Essa modalidade terapêutica ocorre a partir de duas grandes técnicas autólogas: teciduais ou celulares. As técnicas teciduais incluem bolha de sucção, área doadora retirado por *punch* e fragmentação. As formas celulares são feitas com células epidérmicas cultivadas ou não (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016). Todas visam aumentar a

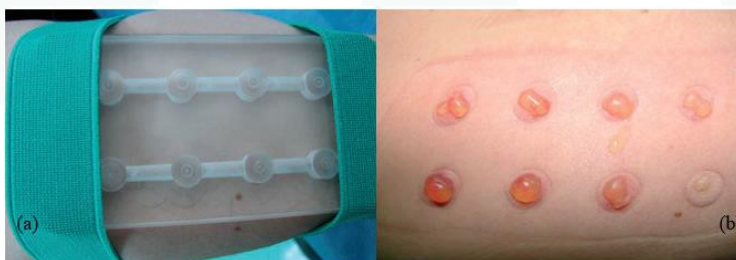


quantidade de reserva de melanócitos funcionantes para desencadear a repigmentação das lesões (ANTONIO et al., 2018).

O enxerto de tecido se trata da retirada de tecido saudável da derme e/ou epiderme do paciente para o local da lesão acromica. O tecido doado é fino ou ultrafino, retirado por bolha de sucção epidérmica, *punch*, curetagem epidérmica e macerado tecidual (PICARDO et al., 2015; DELLATORRE; CAFRONE, 2016). Os principais locais para remoção são áreas não estéticas como couro cabeludo, antebraço, cintura, coxas ou região glútea (MEDONÇA et al, 2020; ZOKAEI, 2019).

A formação de bolhas para sucção epidérmica é um processo que se utiliza uma máquina de formação de vácuo ou mesmo nitrogênio líquido, sendo o último mais utilizado por ser menos doloroso. A partir disso, por volta de 24-48 horas formam-se as bolhas (ZOKAEI, 2019). O teto da vesícula é retirado e usado para enxerto para a região receptora (DELLATORRE; CAFRONE, 2016). Essa técnica apresenta resultado estético muito bom, sendo excelente em correspondência de cor, mas é um processo demorado e não pode ser usado em grandes regiões (SHARMA et al., 2015; TAIEB et al., 2013).

Figura 4 – Representação da bolha por sucção



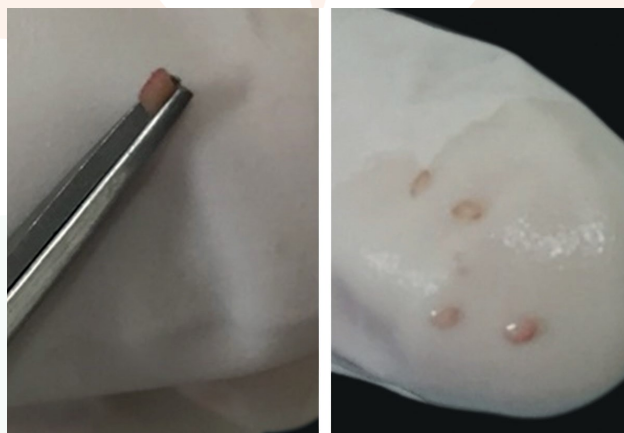
Fonte: ZOKAEI, 2019.

O *punch* é um instrumento cilíndrico com diferentes diâmetro e os fragmentos retirados são circulares (ANTONIO et al., 2018). Na técnica por *punch*, retiram-se múltiplos enxertos com cerca de 1-1,2 mm cada da região doadora e o local receptor é preparado com pequenas



perfurações através *punchs* de 0,25-0,5 mm menores que os serão recebidos, com espaçamento de 2,5 vezes o tamanho do enxerto entre eles (ANTONIO et al., 2018; DELLATORRE; CAFRUNE, 2016). O principal efeito adverso é a formação de aparência de pedra de calçamento, onde o enxerto fica mais elevado que pele natural do paciente (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016). Para evitar essa complicação e ter menos efeito colateral local, pode-se remover a cama de tecido subcutâneo e derme profunda do enxerto, levando a um melhor ajuste (ANTONIO et al., 2018). É a forma mais fácil e mais barata do tratamento cirúrgico, mas não é ideal para lesões de grande extensão (TAIEB et al., 2013).

Figura 5 – Representação do fragmento retirado por *punch* e seu preparado para o enxerto



Fonte: ANTONIO et al., 2018.

A fragmentação pode ser feita por curetagem epidérmica ou macerado tecidual. Na curetagem realiza-se assepsia da pele e anestesia local tópica ou infiltrativa e, com o uso de uma cureta estéril retira-se o tecido até verificar pontilhados hemorrágicos. No macerado o enxerto é retirado com uma lâmina flexível, para conseguir uma espessura fina. Após as técnicas o tecido é colocado em solução salina e macerado, para formar pequenos fragmentos, que são usados no local receptor. A lesão precisa ser preparada, geralmente, com dermoabrasão, e então ocorre o transplante. Esse método pode repigmentar regiões maiores, uma vez que aumenta cerca de 4-10



vezes mais que a área doadora (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016). É um método bom para semelhança de cor e textura a pele saudável (SHARMA et al., 2015).

Cada uma dessas técnicas apresenta possíveis complicações. No *punch*, além da formação de pedras de calçamento pode ter despigmentação do enxerto, auréola perienxerto e desenvolvimento de cicatriz na região doadora. Na bolha de sucção é possível apresentar margens grossas, formação de cicatrizes, desigualdade de cores entre transplante e pele natural e hiperpigmentação transitória do local doador. Por fim, a fragmentação pode levar a despigmentação periférica a região transplantada, hiperpigmentação, hipopigmentação transitória ou permanente e cicatriz hipertrófica na região do enxerto doado. Todas apresentam o risco de ter rejeição do enxerto, mesmo sendo feito de forma autóloga (SHARMA et al., 2015; TAIEB et al., 2013).

Entre os métodos teciduais, estudos comparativos mostraram que o método de fragmentação apresenta melhores resultados do que o *punch* e a sucção epidérmica. A fragmentação mostrou maior taxa de repigmentação das lesões acrómicas. Além disso, o *punch* obteve prevalência relevante da formação de efeito estético indesejado, pela formação da pedra de calçamento. Dentre as técnicas, a com menor eficácia foi a de bolhas por sucção (MULEKAR; ISEDEH, 2013).

O transplante celular utiliza células mistas epidérmicas ou melanócitos puros, que podem ser feitos de forma isolada ou cultivada. A realização desse método envolve pelo menos dois processos cirúrgicos, um para extração do tecido saudável e outro para realizar o transplante em si. Após o primeiro procedimento, o tecido saudável removido passa por processamentos (PICARDO et al., 2015). O enxerto fica submerso em ácido tripsina etilenodiaminotetracético, podendo ser feito de forma fria, 4°C, ou quente, 37°C, para conseguir a separação de células da derme com as da epiderme e dissociar as células epidérmicas (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016; RAZMI et al., 2018). Posteriormente, a amostra é centrifugada para separar as células epidérmicas, que podem ser colocadas em meio de cultura ou não (MULEKAR; ISEDEH, 2013).



Além disso, a região receptora precisa passar por preparo. O preparado do local receptor é imprescindível, somente melanócitos que são transplantados na junção conseguem ser repovoados, aqueles feitos na derme são destruídos por células imunes (RAZMI et al., 2018). Ele pode ser realizado de quatro formas: dermoabrasão, formação de bolha, laser com CO₂ ou injeção da suspensão. Na dermoabrasão, após a limpeza faz-se uma anestesia local e utiliza-se um dermoabrasor com alta rotação ou uma lixa para o desbridamento até a junção dermo-epidérmica. A suspensão celular é aplicada uniformemente sobre a área. A formação da bolha ocorre da mesma forma que a sucção epidérmica, na técnica tecidual. O laser de CO₂ é capaz de remover a epiderme local para realizar o transplante. Por fim, na opção de injeção da suspensão com agulha não é necessário processamento extensivo, somente antisepsia local (ZOKAEI, 2019).

No transplante de células não cultivadas, após a centrifugação, a suspensão formada por concentrado de melanócitos e queratinócitos, já está pronta para ser transplantada (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016). Adição de ácido hialurônico na suspensão é uma alternativa para aumentar sua viscosidade e aderência ao local preparado para transplante. A relação do sítio doador-receptor é de 1:10 (RAZMI et al., 2018). No caso da cultura as células vão para laboratório por cerca de 3 semanas para o cultivo, onde fica em uma incubadora imerso em fator de crescimento para que possa proliferar (RAZMI et al., 2018; SHARMA et al., 2015). Forma-se, então, uma folha epidérmica para ser transplantada. A relação e doador receptor, nesse caso, é de 1:60, logo, para cada unidade doadora, consegue-se fazer 60 enxertos (RAZMI et al., 2018). O aumento do número de células transplantadas aumenta a chance de repigmentação (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016). É importante salientar que a taxa de repigmentação pode ser afetada pelo sexo, localização e tipo da lesão, tempo de estabilidade antes do procedimento (SHARMA et al., 2015). Os diferentes fototipos também tem relação com a cicatrização. Os fototipos mais escuros (IV e V) apresentam menor tempo de vermelhidão pós cirúrgica, cerca e 2-3 semanas, e a pigmentação normalmente é vista 3-4 semanas até 6 meses após. Nos subtipos mais claros (II e III) o eritema permanece por mais tempo, 6-12 semanas, e a repigmentação



começa com 8-12 semanas, podendo chegar até 1 anos depois do tratamento (MULEKAR; ISEDEH, 2013). Apesar de não ser muito comum, essas abordagens podem ter efeitos adversos como despigmentação temporária na região doadora e inflamação transitória associado ou não com hiperpigmentação também provisória no local transplantado (TAIEB et al., 2013).

As vantagens da técnica celular são a possibilidade de tratamento de regiões extensas acometidas e de boas taxas de repigmentação. Entretanto, esse método tem como limitações o custo elevado, necessidade de equipe e equipamentos especializados e tempo prolongado para realização completa do procedimento (TAIEB et al., 2013).

Em ambas as técnicas, tecidual e celular, é necessário realizar um curativo após os procedimentos. O curativo é feito de gaze com colágeno por cerca de 7-14 dias. Suas principais funções são acelerar o tempo de cicatrização, prevenir contaminações e manter os enxertos nas áreas receptoras (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016). Além disso, a realização de fototerapia pré-operatório e cerca de 3-4 semanas após a cirurgia aumentam as chances de repigmentação (DELLATORRE; CAFRUNE, 2016; TAIEB et al., 2013). A realização desse tratamento adjuvante pode ser feita a cada 15 dias até atingir 2 meses de pós-operatório e também mensalmente até ter sido atingido a completa pigmentação da pele pelo procedimento (SHARMA et al., 2015).

Foram descobertas células multilineaginosas diferenciadas durante o estresse (MUSE). Elas são células tronco pluripotentes que tem o potencial de se proliferarem e diferenciarem em tecido mesenquimal, mais especificamente, em melanócitos, sem apresentar atividade tumorigênica (PICARDO et al., 2015). São produzidas naturalmente pelo corpo a partir do antígeno embrionário específico do estágio 3, desta forma, não é necessária sua manipulação artificial (YAMAUCHI et al., 2017). As células MUSE são capazes de recuperar tecidos estressados e gerar peles reconstituídas, sendo assim, uma possível fonte promissora para regeneração da pele e tratamento do vitiligo (PICARDO et al., 2015; YAMAUCHI et al., 2017).



3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O vitiligo é a doença despigmentar mais comum no mundo. Apesar disso, ainda não existe cura para a patologia. O tratamento é limitado e com altas taxas de reincidência. O tratamento cirúrgico é uma modalidade que tem se tornado crescente, entretanto ele ainda é muito restrito a doenças refratárias e estáveis. Embora ele tenha suas limitações, é uma opção terapêutica que apresenta boas taxas de repigmentação das lesões acrómicas. As duas principais técnicas, tecidual e celular, apresentam o mesmo princípio, transplante autólogo. A escolha para o melhor procedimento é individual para cada paciente, variando diante do tipo de vitiligo que apresenta, extensão da lesão, localidade e condição financeira. Ainda é necessário realizar mais estudos sobre o tratamento cirúrgico, para aperfeiçoamento das técnicas e aumento dos níveis de repigmentação.

A descoberta das células MUSE é um avanço científico favorável para buscar novas modalidades terapêutica que apresentem melhores resultados e menores limitações. Associado a isso é interessante buscar alternativas menos agressivas e invasivas, visando tornar o procedimento mais fácil, menos doloroso e com menos despesas. A utilização de nanotecnologia pode ser uma opção viável para ser explorada.



REFERÊNCIAS

ABDEL-MALEK, Zalfa A. et al. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. **Pigment Cell & Melanoma Research**, [s. l.], p. 1-10, 12 mar. 2020.

ANTONIO, Carlos Roberto et al. Transplante de melanócitos – Variação da técnica de microenxertia. **Surgical And Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 161-164, 2018.

BISHNOI, Anuradha; PARSAD, Davinder. Clinical and Molecular Aspects of Vitiligo Treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, ed. 5, p. 1-15, 18 março 2018

BONIFACE, Katia et al. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. **Clinic Rev Allerg Immunol**, [S. l.], v. 54, p. 52-67, 6 jul. 2017. DOI: 10.1007/s12016-017-8622-7

BOZA, Juliana Catucci. Qualidade de vida em Pacientes Adultos e Pediátricos com Vitiligo: Estudo Baseado em Questionário de Qualidade de Vida Genéricos e Específicos. 2016. Doutorado (Medicina) - Universidade Federal Do Rio Grande do Sul, [S. l.], 2016.

DELLATORRE, Gerson; CAFRUNE, Fernando Eibs. Tratamento cirúrgico do vitiligo. **Surgical And Cosmetic Dermatology**, [s. l.], n. 4, ed. 8, p. 289-294, 2016.

EZZEDINE, K. et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. **Pigment Cell Melanoma Res**, [S. l.], v. 25, p. 1-13, 14 mar. 2012. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x

EZZEDINE, Khaled et al. Vitiligo. **The Lancet**, v. 386, p. 74-84, 14 jan. 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7

FEILY, Amir. Vitiligo Extent Tensity Index (VETI) score: a new definition, assessment and treatment evaluation criteria in vitiligo. **Dermatology Practical & Conceptual**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 81-84, 31 out. 2014. DOI: 10.5826/dpc.0404a18

GAUTHIER, Yvon; BENZEKRI, Laila. Historical Aspects of Vitiligo. **Springer Nature Switzerland**, [s. l.], p. 3-10, 2019.



GHOSH, Deepa et al. Efficacy and safety of autologous cultured melanocytes delivered on poly (DL-lactic acid) film: a prospective, open-label, randomized, multicenter study Deepa Ghosh. **American Society for Dermatologic Surgery**, [s. l.], n. 38, p. 1981–1990, 2012

JAN, N.A et al. Vitiligo. **StatPearls Publishing**, [s. l.], Jan 2020.

LADDHA, Naresh C et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. **Ohn Wiley & Sons A/S Experimental Dermatology**, [s. l.], ed. 22, p. 245– 250, 30 jan. 2013

MANGA, Prashiela et al. Recent advances in understanding vitiligo. **Recent advances in understanding vitiligo**, Faculty Rev-2234, v. 5, 6 ago. 2016. DOI 10.12688/f1000research.8976.1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5017284/>. Acesso em: 18 set. 2020.

MENDONÇA, A.E.A et al. Aspectos sobre a etiopatogênese e terapêutica do vitiligo. **Revista Médica**, São Paulo, v. 99, ed. 3, p. 278-85, Mai-Jun 2020. DOI 10.11606/issn.1679-9836.v99i3p278-285

MULEKAR, SV; ISEDEH, P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. **British Journal of Dermatology**, 169, p. 57-66, 4 out. 2013

PICARDO, Mauro et al. Vitiligo. **Nat Rev Dis Primers**, [s. l.], v. 1, ed. 15011, 4 jun. 2015

RAZMI, Muhammed et al. Vitiligo surgery: A journey from tissues via cells to the stems!. **Experimental Dermatology**, 17 out. 2018.

RODRIGUES, Michelle et al. Current and emerging treatments for vitiligo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], n. 1, ed. 77, p. 17-29, Julho 2017.

SHARMA, C.K et al. Different Advanced Therapeutic Approaches to Treat Vitiligo. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, [s. l.], v. 24, ed. 4, p. 321-34, 2015.

TAIEB, A et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 168, p. 5-19, 2013.

YAMAUCHI, Takeshi et al. The Potential of Muse Cells for Regenerative Medicine of Skin: Procedures to Reconstitute Skin with Muse Cell-Derived Keratinocytes,



Fibroblasts, and Melanocytes. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 137, p. 2639-2642, 1 dez. 2017. DOI doi:10.1016/j.jid.2017.06.021. Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(17\)31857-2/fulltext#figures](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(17)31857-2/fulltext#figures). Acesso em: 3 mar. 2021.

ZOKAEI, S. Cultured Epidermal Melanocyte Transplantation in Vitiligo: A Review Article. **Iran J Public Health**, [s. l.], v. 48, ed. 3, p. 388-99, Mar 2020.

